

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

DARZOX SR 1,5 mg Uzatılmış Salımlı Tablet.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1,5 mg İndapamid

#### Yardımcı maddeler:

76,50 mg Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Yardımcı maddeler için bkz 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, yuvarlak çentikli film tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

DARZOX SR, yetişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tercihen sabah olmak üzere günde bir tablet.

Tablet bir bardak su ile bütün olarak çiğnenmeden yutulmalıdır.

Yüksek dozlar, indapamid'in antihipertansif etkisini artırmaz ancak salüretik etkilerde artış görülür.

##### Uygulama şekli:

Oral yoldan alınır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30ml/dak altında ise) tedavi kontrendikedir. Tiyazid ve benzeri diüretikler sadece renal fonksiyonların normal olduğu veya minimal düzeyde bozulduğu durumlarda tamamen etkilidir. (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

### **Karaciğer yetmezliği**

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

### **Pediyatrik popülasyon:**

DARZOX SR'in etkililiği ve güvenliliği çocuklar ve ergenlik çağındaki gençlerde araştırılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda plazma kreatinin yaş, kilo ve cinsiyete göre ayarlanmalıdır. Eğer böbrek fonksiyonları normal veya çok az derecede bozuk ise yaşlı hastalar DARZOX SR ile tedavi edilebilir. (bkz. Bölüm 4.4)

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Ürünün içerdiği etkin maddeye, bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere veya sülfonamid türevi ilaçlara aşırı duyarlılık,
- Ciddi böbrek yetmezliği,
- Ciddi karaciğer yetmezliği veya hepatik ensefalopati,
- Hipokalemi.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Özel uyarılar:

Hepatik bozukluklar:

Karaciğer fonksiyonu bozuk olduğu zaman, tiyazid ve bu gruptan diüretikler hepatik komaya ilerleyebilen hepatik ensefalopati'ye (özellikle elektrolit dengesizliği durumlarında) sebebiyet verebilirler. Bu gibi durumlarda, diüretik tatbiki derhal kesilmelidir.

Fotosensitivite:

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerle fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu oluşursa tedavinin durdurulması tavsiye edilir. Eğer diüretik tedavisi tekrar başlatılacaksa güneşe veya suni UVA ışınlarına maruz kalan bölgeler korunmalıdır.

Önlemler:

Su ve elektrolit dengesi:

- Plazma sodyum:

Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra belirli aralıklarla ölçülmelidir. Kanda sodyum seviyesindeki düşüş asemptomatik olabilir ve bundan ötürü özellikle yaşlı, sirozlu hastalarda daha sık muntazam kontrol gerektirmektedir. (Bkz: Bölüm 4.8 ve 4.9). Herhangi bir diüretik tedavisi bazen çok ciddi sonuçlara sebebiyet veren hiponatremiye neden olabilir. Hipovoleminin eşlik ettiği hiponatremi dehidrasyon veya ortostatik hipotansiyondan sorumlu olabilir. Eş zamanlı klorür iyonu kaybı sekonder kompensatuar metabolik alkalozu neden olabilir: bu etkinin insidansı ve derecesi hafiftir.

- Plazma potasyum:

Hipokalemiye bağlı olan potasyum kaybı tiyazid ve benzeri olan diüretiklerin en büyük riskidir. Hipokalemi kas hastalıklarına neden olabilir. Çoğunlukla şiddetli hipokalemi kapsamında rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Hipokaleminin başlama riski (<3.4 mmol/l) belli yüksek risk popülasyonunda önlenmelidir; (yaşlı, kötü beslenmiş veya çoklu ilaç tedavisi gören ödemli ve assiti olan sirozlu hastalar, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda). Bu durumda, hipokalemi dijitalis preparatların kardiyak toksisitesini ve aritmi riskini artırır.

Uzun QT aralığı olan hastalar, kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, risk altındadırlar. Hipokalemi, bradikardide de olduğu gibi, ciddi aritmilerin oluşumu, özellikle fatal bir durum olabilen “torsades de pointes”i ortaya çıkaran bir faktör olabilir.

Yukarıda belirtilen her durumda da daha sık plazma potasyum ölçümü gerekir. Plazma potasyumun ilk ölçümü tedavinin başlangıcını takip eden ilk hafta içinde olmalıdır. Hipokalemi saptandığında düzeltilmelidir. Düşük serum magnezyum konsantrasyonu ile ilişkili olarak bulunan hipokalemi, serum magnezyumu düzeltilmedikçe tedaviye dirençli olabilir.

- Plazma magnezyum:

Tiyazidler ve indapamid dahil tiyazid benzeri olan diüretiklerin, magnezyumun idrarla atılımını artırdığı ve bunun da hipomagnezemi ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

- Plazma kalsiyum:

Tiyazid ve benzeri diüretikler, üriner sistemden kalsiyum atılımının azalmasına sebebiyet verebilir ve kandaki kalsiyum değerlerinde az ve geçici artış görülebilir. Daha önceden belirlenememiş hiperparatiroidizme bağlı aşikar hiperkalsemi olabilir.

Tedavi, paratiroid fonksiyonunun araştırılmasından önce sona erdirilmelidir.

Kan glukozu:

Diyabetiklerde ve özellikle de hipokalemi varlığında buna bağlı olarak hipokalemi olduğunda, kanda glukoz seviyesinin ölçümü önemlidir.

Ürik asit:

Hiperürisemik hastalarda gut ataklarına eğilim artabilir.

Böbrek fonksiyonları ve diüretikler:

Tiyazid ve benzeri diüretikler sadece renal fonksiyonların normal olduğu veya minimal düzeyde bozulduğu durumlarda tamamen etkilidir. (Plazma kreatinin seviyesinin erişkinlerde 25 mg/L veya 220 µmol/L altında olduğu durumlarda). Yaşlılarda, plazma kreatinin, yaşa, kiloya ve cinsiyete bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Tedavinin başlangıcında, su ve sodyum kaybına bağlı sekonder olarak gelişen hipovolemi, glomerüler filtrasyonda azalmaya yol açabilir. Bu da plazma kreatinin ve üre düzeylerinde artışa neden olabilir. Bu geçici fonksiyonel renal yetersizlik, normal renal fonksiyonu olan kişiler için söz konusu olamaz fakat daha önceden renal yetmezliği olan kişilerde durumu bozabilir.

Koroid efüzyonu, akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu:

Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, görme alanı defekti, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile birlikte koroid efüzyonu ile sonuçlanan idyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar, akut başlangıçlı görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrıyı içerir ve tipik olarak ilaca başlanmasından saatler ila haftalar sonra ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, ilaç alımını mümkün olduğunca hızlı bir şekilde kesmektir. Göz içi basıncı kontrolsüz kalırsa, acil tıbbi veya cerrahitedavilerin düşünülmesi gerekebilir. Akut açı kapanması glokomu gelişimi için risk faktörleri sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsünü içerebilir.

Sporcularda:

Bu ilacın aktif maddesi antidoping testleri sırasında pozitif reaksiyon verebilir. Sporcularda dikkatli olunması gerekir.

Laktoz intoleransı:

Bu ilaç, 76,50 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar, bu ilacı kullanmamalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Lityum:

Tuzsuz diyetle olduğu gibi, doz aşımı belirtileri göstererek kanda lityum konsantrasyonu artar (lityumun idrarla atılımı azalır). Buna rağmen, diüretik kullanımı tavsiye ediliyorsa, kanda lityum düzeyi ölçülmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

Kullanımında önlem alınması gereken kombinasyonlar:

Torsades de Pointes'e neden olan ilaçlar: - aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilyum)
- Bazı antipsikotikler:
  - Fenotiazinler (örn. klorpromazin, sayamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
  - Benzamidler (örn. amisülprid, sülpirid, sültoprid, tiaprid),
  - Butirofenonlar (örn. droperidol, haloperidol),
  - Diğer antipsikotikler (örn. pimozid)
- Diğer maddeler: örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, moksifloksasin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin

Ventriküler aritmi riskinin artması, özellikle torsades de pointes (hipokalemi bir risk faktörüdür).

Kombinasyona başlamadan önce hipokalemi gerekirse izlenip düzeltilmelidir. Klinik bulgular, plazma elektrolitleri ve EKG izlenmelidir.

Hipokalemi durumunda, torsades de pointes dezavantajını taşımayan maddeler kullanılmalıdır.

NSAİİ'ler (sistemik), selektif COX-2 inhibitörleri ve yüksek doz asetilsalisilik asit (>3g/gün):

Indapamidin antihipertansif etkisinin olası azalışı.

Dehidrate olan hastalarda (azalmış glomerüler filtrasyon) akut renal yetmezlik riski görülür. Hasta hidrate edilir ve tedavinin başında renal fonksiyon kontrol edilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri:

Daha önceden tuz (sodyum) eksikliği olan (özellikle renal arter stenozlu) hastalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi başlandığında, ani hipotansiyon veya akut renal yetersizlik riski olur.

*Hipertansiyonda*, daha önceki diüretik tedavisi sodyum eksikliğine sebep olmuş ise; - ya ADE inhibitörü ile tedaviye başlamadan 3 gün önce diüretik kesilir ve gerekirse potasyum tutucu özelliği olmayan diüretik'e tekrar başlanır,

- ya da ADE inhibitörü başlangıçta küçük dozda verilir ve sonra yavaş yavaş artırılır.

*Konjestif kalp yetmezliğinde*, mümkünse potasyum tutucu özelliği olmayan diüretiğin dozunda azaltma yapılarak, çok düşük dozda ADE inhibitörü ile başlanmalıdır.

*Bütün durumlarda*, ADE inhibitörü ile tedavinin ilk haftalarında renal fonksiyon (plazma kreatinin) izlenmelidir.

Hipokalemiye neden olan diğer hipokalemik maddeler: amfoterisin B (IV), glukoz ve mineralokortikoidler (sistemik), tetrakosaktid, stimulan laksatifler:

Hipokalemi riski artar (aditif etki).

Dijitalis tedavisi ile birlikte uygulandığında kanda potasyum ölçümü, gerekli ise düzeltilmesi özellikle akılda tutulmalıdır. Non-stimulan laksatifler kullanılmalıdır.

Baklofen:

Antihipertansif etkiyi artırır.

Hasta hidrate edilmelidir. Tedavi başlangıcında renal fonksiyon izlenmelidir.

Dijitalis preparatları:

Hipokalemi ve/veya hipomagnezemi, dijitalerin toksik etkilerini göstermesine zemin hazırlar.

Kanda potasyum, magnezyum ölçümü ve EKG gerekir. Gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Allopurinol:

Allopurinolün indapamidle birlikte kullanımı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton, triamteren)

Bazı hastalarda bu tür rasyonel kombinasyonların kullanılması faydalı olsa da hipokalemi ve hiperkalemi (özellikle kısmi böbrek yetmezliği veya diyabeti olan hastalarda) hala oluşabilmektedir. Plazma potasyumu ve EKG izlenerek, gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Metformin:

Muhtemelen diüretiklerle özellikle de kıvrım diüretikleri ile ilişkili fonksiyonel böbrek yetmezliğinin neden olduğu metformine bağlı artmış laktik asidoz riski bulunmaktadır.

Plazma kreatinin seviyesi erkeklerde 15 mg/L (135 mikromol/L) ve kadınlarda 12 mg/L (110 mikromol/L) geçtiği zaman metformin kullanılmamalıdır.

İyot içeren kontrast madde:

Diüretiklerden dolayı oluşan dehidratasyonda, özellikle de yüksek dozda iyot içeren kontrast madde kullanıldığı zamanlarda akut renal yetmezlik riski artar.

İyotlu bileşiğin tatbikinden önce rehidratasyon önerilir.

İmipramin benzeri antidepresanlar, nöroleptikler:

Antihipertansif etki ve artmış ortostatik hipotansiyon (ilave etki) riskini arttırlar.

Kalsiyum (tuzları):

Üriner kalsiyum eliminasyonundaki azalmadan dolayı hiperkalsemi riski

Siklosporin, takrolimus:

Su/sodyum eksikliği bulunmasa dahi, dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadan plazma kreatinin düzeylerinde artma riski

Kortikosteroidler, tetrakosaktid (sistemik yoldan):

Antihipertansif etkide azalma (kortikosteroidere bağlı su/sodyum tutulumlu)

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Veri yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Veri bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda indapamid kullanımı ile ilgili veri yoktur veya sınırlı sayıda veri (300 gebelik vakasından az) bulunmaktadır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde uzun süreli tiazide maruz kalırsa, maternal plazma hacmi ve uteroplasental kan akışında azalma ve buna bağlı olarak fetoplental iskemi ve gelişmede gecikmeye neden olabilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi üzerinde doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Tedbir olarak, hamilelik boyunca indapamid kullanımından kaçınılması tercih edilir.

#### **Laktasyon dönemi**

İndapamid/metabolitlerin anne sütüne salgılandığı konusunda yeterli bilgi mevcut değildir.

Sülfonamid türevli ilaçlara karşı aşırı duyarlılık ve hipokalemi görülebilir.

Yenidoğanlarda/bebeklerde risk göz ardı edilemez.

İndapamid, emzirme döneminde süt oluşumunu azaltan hatta baskılayan tiazid diüretikleri ile oldukça benzerdir.

İndapamid emzirme dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

#### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Dişi ve erkek sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (Bkz Bölüm 5.3). İnsan fertilitesi üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DARZOX SR'ın dikkat üzerine bir etkisi yoktur, fakat bazı hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında veya diğer bir antihipertansif ile kombine kullanımda, kan basıncının düşmesine bağlı olarak bireysel tepkiler görülebilir. Sonuç olarak araç ve makine kullanma yeteneği zayıflayabilir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar hipokalemi, alerjiye yatkınlığı olan kişilerde başlıca dermatolojik hipersensitivite reaksiyonları, astmatik reaksiyonlar ve makulopapular döküntülerdir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

İndapamid tedavisi süresince gözlenmiş olan aşağıdaki advers olaylar belirtilen skala doğrultusunda sıralanmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Agranülositoz	Çok seyrek
	Aplastik anemi	Çok seyrek
	Hemolitik anemi	Çok seyrek
	Lökopeni	Çok seyrek
	Trombositopeni	Çok seyrek
	Hiperkalsemi	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi (bkz bölüm 4.4)	Yaygın
	Hiponatremi (bkz bölüm 4.4)	Yaygın olmayan
	Hipokloremi	Seyrek
	Hipomagnezimi	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Vertigo	Seyrek
	Yorgunluk	Seyrek
	Baş ağrısı	Seyrek
	Parestezi	Seyrek
	Senkop	Bilinmiyor

<b>Göz hastalıkları</b>	Miyopi	Bilinmiyor
	Bulanık görme	Bilinmiyor
	Görme bozuklukları	Bilinmiyor
	Akut açı kapanması glokomu	Bilinmiyor
	Koroid efüzyonu	Bilinmiyor
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Aritmi	Çok seyrek
	Torsade de pointes (potansiyel olarak ölümcül) (bkz bölüm 4.4 ve 4.5)	Bilinmiyor
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Hipotansiyon	Çok seyrek
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Bulantı	seyrek
	Kusma	Yaygın olmayan
	Kabızlık	Seyrek
	Ağız kuruluğu	Seyrek
	Pankreatit	Çok seyrek
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>	Anormal karaciğer fonksiyonu	Çok seyrek
	Karaciğer yetmezliğine bağlı hepatik ensefalopati başlangıcı olasılığı (bkz bölüm 4.3 ve 4.4)	Bilinmiyor
	Hepatit	Bilinmiyor
<b>Deri ve deri altı dokusu hastalıkları</b>	Hipersensitivite reaksiyonları	Yaygın
	Makulopapular döküntüler	Yaygın
	Purpura	Yaygın olmayan
	Angioödem	Çok seyrek
	Ürtiker	Çok seyrek
	Toksik epidermik nekroliz	Çok seyrek
	Stevens-Johnson Sendromu	Çok seyrek
	Önceden var olan akut yaygın lupus eritematözün olası kötüleşmesi	Bilinmiyor
	Fotosensitivite reaksiyonları (bkz bölüm 4.4)	Bilinmiyor
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	Renal yetmezlik	Çok seyrek
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları</b>	Kas spazmları	Bilinmiyor
	Kas güçsüzlüğü	Bilinmiyor
	Miyalji	Bilinmiyor
	Rabdomiyoliz	Bilinmiyor

<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>	Eretil disfonksiyon	Yaygın olmayan
<b>Araştırmalar</b>	Elektrokardiyogramda QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	Bilinmiyor
	Kanda glukoz artışı (bkz. Bölüm 4.4)	Bilinmiyor
	Kanda ürik asit artışı (bkz. Bölüm 4.4)	Bilinmiyor
	Karaciğer enzim seviyelerinde yükselme	Bilinmiyor

#### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

1,5 mg ve 2,5 mg indapamidi karşılaştıran faz II ve III çalışmaları sırasında, plazma potasyum analizi, indapamidin doza bağlı bir etkisini göstermiştir:

- İndapamid 1,5 mg: 4 ila 6 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumu hastaların %10'unda <3,4 mmol/L ve hastaların %4'ünde < 3,2 mmol/L görülmüştür. 12 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumundaki ortalama düşüş 0,23 mmol/L olmuştur.
- İndapamid 2,5 mg: 4 ila 6 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumu hastaların %25'inde <3,4mmol/L ve hastaların %10'unda < 3,2 mmol/L görülmüştür. 12 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumundaki ortalama düşüş 0,41 mmol/L olmuştur.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### Semptomlar

40 mg'a kadar, yani terapötik dozun 27 katına kadar indapamidin herhangi bir toksisitesi olduğu saptanmamıştır.

Akut zehirlenme belirtileri özellikle su ve elektrolit bozuklukları (hiponatremi ve hipokalemi) şeklindedir. Klinik olarak bulantı, kusma, hipotansiyon, kramplar, baş dönmesi, sersemlik, konfüzyonel durumlar, poliüri ya da anüri düzeyine varabilen oligüri (hipovolemi) görülebilir.

Tedavi

Alınan ilk önlemler gastrik lavaj ve/veya aktif kömür uygulamasıyla alınan madde(ler)in hızla elimine edilmesi ve ardından uzmanlaşmış bir merkezde sıvı ve elektrolit dengesinin normale döndürülmesidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diüretikler/Sülfonamidler (Yalın)

ATC kodu: C03BA11

Etki mekanizması

Indapamid farmakolojik olarak tiyazid diüretiklerle ilişkili, indol halkalı bir sülfonamid türevidir. Indapamid korteksteki dilüsyonu sağlayan segmentte sodyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek etki gösterir. İdrarda sodyum ve klorür atılımını ve bir ölçüye kadar potasyum ve magnezyum atılımını arttırarak idrar çıkışını arttırır ve bu sayede antihipertansif etki gösterir.

Farmakodinamik etkiler

Monoterapide kullanılan faz II ve III çalışmaları antihipertansif etkisinin 24 saat sürdüğünü göstermektedir. Bu etkiler diüretik özelliklerinin zayıf olduğu dozlarda belirgindir. İndapamidin antihipertansif etkinliği, arteryel kompliansta gelişme, arteriyoler ve total periferel rezistansta düşüş ile ilişkilidir.

Indapamid sol ventrikül hipertrofini azaltır.

Belirli bir dozun ötesinde, istenmeyen reaksiyonlar artmaya devam ederken, tiyazid ve benzeri diüretiklerin terapötik etkisi bir platoya ulaşır. Tedavi etkisiz olduğunda, doz arttırılmaya çalışılmamalıdır.

Ayrıca hipertansif hastalarda kısa, orta ve uzun dönemde indapamidin:

- Lipid metabolizmasını, yani trigliseridleri, LDL kolesterolü ve HDL kolesterolü etkilemediği,
- Diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizmasını etkilemediği gösterilmiştir.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler:**

DARZOX SR sürekli salınım sağlayan matriks sisteminden oluşup, etken madde indapamidin sürekli salınımını sağlamaktadır.

### Emilim:

Salınan indapamid fraksiyonu hızla ve tamamen gastrointestinal sindirim sistemi ile absorbe edilir.

Gıda alımı absorpsiyon hızını çok az artırır fakat, ilacın absorbe edilen miktarı üzerinde etkisi yoktur.

Tepe serum konsantrasyonlarına ulaşmak için gerekli olan süre bir dozdan sonra 12 saattir, tekrarlanan uygulamalar, 2 doz arası serum düzeylerindeki değişiklikleri azaltır. Bireysel değişkenlik görülebilir.

### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma %79'dur.

Plazma yarılanma ömrü 14 ile 24 saat arasındadır (ortalama 18 saat).

Sabit duruma 7 gün sonra ulaşır.

Tekrarlanan uygulamalar birikime neden olmaz.

### Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Eliminasyon başlıca idrar (dozun % 70'i) ve feçes (%22) ile inaktif metabolitler halindedir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik parametreler değişmemiştir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

İndapamid ile ilgili mutajenite ve karsinojenite testleri negatiftir.

İndapamidin diüretik etkisi, farklı hayvan türlerinde, oral yoldan, en yüksek dozda (terapötik dozun 40-8000 katı) uygulandığında artmaktadır. İntravenöz ve intraperitonel uygulanan indapamidin, akut toksisite çalışmalarının ana semptomları, indapamidin farmakolojik aktivitesi ile ilgilidir. (Bradipne ve periferel vazodilatasyon).

Reproduktif toksisite çalışmaları embriyotoksisite ve teratojenisite göstermemiştir.

Dişi ve erkek sıçanlarda fertilitate azalmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz Monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Hidroksipropil metilselüloz

Povidon

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85F18422 Beyaz

- Polivinil alkol

- Titanyum dioksit (E171)

- Makrogol

- Talk

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3 Raf ömrü**

48 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve nemden korunarak saklayınız. Bu ilaç, özel saklama koşulları gerektirmemektedir.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutular içinde 30 ve 90 tablet şeffaf PVC/Alü blister

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/504

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 20.09.2018

Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**