**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fludex 1,5 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 1,5 mg ινδαπαμίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: 124,5 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Λευκό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Fludex 1,5 mg ενδείκνυται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε ενήλικες.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Ένα δισκίο κάθε 24 ώρες, κατά προτίμηση το πρωί, το οποίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό χωρίς να μασηθεί.

Σε υψηλότερες δόσεις, η αντιυπερτασική δράση της ινδαπαμίδης δεν ενισχύεται, αυξάνεται όμως η διουρητική δράση.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)*

Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 30 ml/min), η αγωγή αντενδείκνυται.

Τα θειαζιδικά και θειαζιδικού τύπου διουρητικά είναι πλήρως αποτελεσματικά, μόνο όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ελάχιστα μόνο διαταραγμένη.

*Hπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4):*

Σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η αγωγή αντενδείκνυται.

*Ηλικιωμένοι (βλέπε παράγραφο 4.4):*

Στους ηλικιωμένους, αυτή η τιμή κρεατινίνης στο πλάσμα πρέπει να προσαρμόζεται ως προς την ηλικία, το σωματικό βάρος και το φύλο. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να ακολουθούν αγωγή με Fludex 1,5 mg, όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ελάχιστα μόνο διαταραγμένη.

## *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fludex 1,5 mg σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις άλλες σουλφοναμίδες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
* Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή σοβαρή δυσλειτουργία της ηπατικής λειτουργίας
* Υποκαλιαιμία

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Ειδικές προειδοποιήσεις*

Σε περίπτωση ηπατικής βλάβης, τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ιδιαίτερα σε περίπτωση διαταραχής των ηλεκτρολυτών. Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση του διουρητικού πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

*Φωτοευαισθησία:*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με τα θειαζιδικά και τα θειαζιδικού τύπου διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί αντίδραση φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της. Εάν η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η προστασία των περιοχών του σώματος που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή ακτινοβολία UVA.

*Έκδοχα:*

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

*Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση*

* + **Ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών:**
  + Νάτριο πλάσματος:

Πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η πτώση του νατρίου του αίματος ενδέχεται αρχικά να είναι ασυμπτωματική και ως εκ τούτου είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος, ο οποίος πρέπει να γίνεται συχνότερα στους ηλικιωμένους και τους κιρρωτικούς ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.8 και 4.9). Οποιαδήποτε διουρητική αγωγή μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία, με σοβαρές επιπτώσεις ορισμένες φορές. Η υπονατριαιμία μαζί με υπο-ογκαιμία μπορεί να ευθύνεται για αφυδάτωση και ορθοστατική υπόταση. Η ταυτόχρονη απώλεια ιόντων χλωρίου μπορεί να προκαλέσει δευτερογενή αντισταθμιστική μεταβολική αλκάλωση: η συχνότητα και ο βαθμός αυτής της επίδρασης είναι χαμηλοί.

* + Κάλιο πλάσματος:

Η απώλεια του καλίου που οδηγεί σε υποκαλιαιμία αποτελεί τον κυριότερο κίνδυνο των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών παρόμοιας δράσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας (<3,4 mmol/l) πρέπει να προλαμβάνεται σε ορισμένες ομάδες κινδύνου, όπως στους ηλικιωμένους, στους υποσιτιζόμενους ή/και σε άτομα που ακολουθούν πολυφαρμακευτική αγωγή, στους κιρρωτικούς ασθενείς με οιδήματα και ασκίτη, στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Στην περίπτωση αυτή, η υποκαλιαιμία αυξάνει την καρδιακή τοξικότητα των παραγώγων δακτυλίτιδας και τον κίνδυνο αρρυθμιών.

Τα άτομα που εμφανίζουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, είτε συγγενούς είτε ιατρογενούς αιτιολογίας, αποτελούν επίσης ομάδα κινδύνου. Η υποκαλιαιμία, όπως και η βραδυκαρδία, δρα ως προδιαθεσικός παράγοντας που ευνοεί την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών και συγκεκριμένα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), πιθανώς θανατηφόρας.

Σε όλες τις περιπτώσεις που προαναφέρθηκαν είναι απαραίτητο να γίνεται συχνότερος έλεγχος των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα. Ο πρώτος προσδιορισμός του καλίου στο πλάσμα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Η διαπίστωση υποκαλιαιμίας απαιτεί την αποκατάστασή της.

* + Ασβέστιο αίματος:

Τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι δυνατόν να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και να προκαλέσουν ελαφρά και παροδική αύξηση του ασβεστίου στο πλάσμα. Η υπερασβεστιαιμία μπορεί να οφείλεται σε μη διαγνωσμένο υπερπαραθυρεοειδισμό.

Πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία πριν τον έλεγχο της παραθυρεοειδικής λειτουργίας.

* + **Γλυκόζη αίματος:**

Είναι σημαντικό για τους διαβητικούς να ελέγχουν τη γλυκόζη αίματος, κυρίως όταν συνυπάρχει υποκαλιαιμία.

* + **Ουρικό οξύ:**

Σε ασθενείς με υπερουριχαιμία, αυξάνεται η προδιάθεση για κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας.

* + **Νεφρική λειτουργία και διουρητικά:**

Τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι πλήρως αποτελεσματικά, όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ελάχιστα διαταραγμένη (επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα χαμηλότερα από τιμές της τάξης των 25 mg/l, δηλ. 220 μmol/l για έναν ενήλικα). Σε ηλικιωμένο άτομο, η τιμή αυτή πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και το φύλο του ασθενή.

Η υπο-ογκαιμία, δευτερογενής της απώλειας ύδατος και νατρίου που προκαλείται από το διουρητικό στην αρχή της αγωγής, επιφέρει μείωση της σπειραματικής διήθησης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης στο πλάσμα. Αυτή η παροδική λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει καμία επίπτωση σε άτομο με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μπορεί όμως να επιδεινώσει μία προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια.

* + **Αθλητές:**

Οι αθλητές πρέπει να είναι ενήμεροι ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει δραστική ουσία που μπορεί να προκαλέσει θετική αντίδραση στις δοκιμασίες που γίνονται κατά τον έλεγχο anti-doping.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί*

Λίθιο:

Προκαλείται αύξηση των επιπέδων λιθίου με σημεία υπερδοσολογίας, όπως και κατά τη διάρκεια δίαιτας ελεύθερης νατρίου (μείωση της απέκκρισης λιθίου από τα ούρα). Ωστόσο, εάν η χρήση διουρητικών είναι απαραίτητη, απαιτείται αυστηρή παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στο πλάσμα και προσαρμογή της δοσολογίας.

*Συνδυασμοί που χρειάζονται προσοχή στη χορήγηση*

Φάρμακα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes):

* + αντιαρρυθμικά τάξης Ια (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
  + αντιαρρυθμικά τάξης ΙΙΙ (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
  + ορισμένα αντιψυχωσικά:

φαινοθειαζίνες (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine)

βενζαμίδια (amisulpride, sulpride, sultopride, tiapride)

βουτυροφαινόνες (droperidol, haloperidol)

άλλα: bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV.

Αυξημένος κίνδυνος κοιλιακών αρρυθμιών, ιδίως κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (η υποκαλιαιμία είναι παράγοντας κινδύνου).

Η υποκαλιαιμία πρέπει να παρακολουθείται και να διορθώνεται, αν είναι απαραίτητο, πριν την έναρξη χρήσης αυτού του συνδυασμού. Κλινικός έλεγχος, παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών στο πλάσμα και του ΗΚΓ.

*Να χρησιμοποιούνται ουσίες που δεν έχουν το μειονέκτημα της πρόκλησης torsades de pointes, όταν συνυπάρχει υποκαλιαιμία.*

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συστηματική χορήγηση) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2, υψηλή δόση σαλικυλικού οξέος (≥3 g/ημέρα):

Πιθανή μείωση της αντιυπερτασικής δράσης της ινδαπαμίδης.

Κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε αφυδατωμένους ασθενείς (μείωση της σπειραματικής διήθησης). Να ενυδατώνεται ο ασθενής και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία, κατά την έναρξη της αγωγής.

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ):

Κίνδυνος αιφνίδιας υπότασης ή/και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, όταν ξεκινά αγωγή με α-ΜΕΑ παρουσία προϋπάρχουσας έλλειψης νατρίου (ιδίως σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας).

*Στην υπέρταση*, όταν προηγούμενη αγωγή με διουρητικό ενδέχεται να έχει προκαλέσει έλλειψη νατρίου, είναι απαραίτητο:

* είτε να διακοπεί το διουρητικό 3 ημέρες πριν την έναρξη της αγωγής με α-ΜΕΑ και να αρχίσει ξανά αγωγή με υποκαλιαιμικό διουρητικό, αν χρειαστεί
* είτε να δοθούν χαμηλές αρχικές δόσεις του α-ΜΕΑ και να αυξηθεί σταδιακά η δόση.

*Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,* να αρχίζει η θεραπεία με πολύ χαμηλή δόση του α-ΜΕΑ, πιθανώς μετά από μείωση στη δόση του συγχορηγούμενου υποκαλιαιμικού διουρητικού.

*Σε κάθε περίπτωση,* να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη στο πλάσμα), κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής με έναν α-ΜΕΑ.

Άλλα φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία: amphotericin B (ενδοφλέβια χορήγηση), γλυκο- και αλατοκορτικοειδή (συστηματική χορήγηση), tetracosactide, διεγερτικά καθαρτικά:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποκαλιαιμίας (αθροιστική δράση).

Συνιστάται παρακολούθηση του καλίου στο πλάσμα και αποκατάσταση, εάν χρειάζεται. Πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη σε περίπτωση συγχορήγησης δακτυλίτιδας. Να χρησιμοποιούνται μη διεγερτικά καθαρτικά.

Baclofen:

Ενισχύεται η αντιυπερτασική δράση.

Να ενυδατώνεται ο ασθενής και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία, κατά την έναρξη της αγωγής.

Σκευάσματα δακτυλίτιδας:

Προκαλείται υποκαλιαιμία που ευνοεί τις τοξικές επιδράσεις της δακτυλίτιδας.

Να παρακολουθούνται τα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα και, εάν είναι απαραίτητο, να προσαρμόζεται η θεραπεία.

*Συνδυασμοί που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή:*

**Αλλοπουρινόλη:**

Η ταυτόχρονη χορήγηση με ινδαπαμίδη ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη*

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (amiloride, spironolactone, triamterene):

Ενώ τέτοιοι λογικοί συνδυασμοί είναι χρήσιμοι για μερικούς ασθενείς, παρόλα αυτά μπορεί να συμβεί υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία (ιδίως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή διαβήτη). Να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα και το ΗΚΓ και να αναθεωρείται η αγωγή, αν είναι απαραίτητο.

Mετφορμίνη:

Αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης προκαλούμενης από τη μετφορμίνη, λόγω της πιθανότητας λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με τα διουρητικά και πιο συγκεκριμένα με τα διουρητικά της αγκύλης.

Να μην χρησιμοποιείται μετφορμίνη, όταν τα επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 15 mg/l (135 μmol/l) στους άνδρες και 12 mg/l (110 μmol/l) στις γυναίκες.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα:

Σε περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από τα διουρητικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα κατά τη χρήση υψηλών δόσεων των ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων.

Συνιστάται η ενυδάτωση πριν τη χορήγηση του ιωδιούχου προϊόντος.

Αντικαταθλιπτικά του τύπου της ιμιπραμίνης, νευροληπτικά:

Αντιυπερτασική δράση και αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης (αθροιστική δράση).

Άλατα ασβεστίου:

Κίνδυνος υπερασβεστιαιμίας, λόγω μείωσης της απέκκρισης του ασβεστίου από τα ούρα.

Κυκλοσπορίνη, tacrolimus:

Κίνδυνος αύξησης των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα, χωρίς μεταβολή των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία, ακόμα και όταν δεν υπάρχει μείωση ύδατος και νατρίου.

Κορτικοστεροειδή, tetracosactide (συστηματική χορήγηση):

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης (κατακράτηση ύδατος και νατρίου λόγω των κορτικοστεροειδών).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (κάτω από 300 εκβάσεις κύησης) από τη χρήση της ινδαπαμίδης σε εγκύους. Η παρατεταμένη έκθεση σε θειαζίδη κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να μειώσει τον όγκο πλάσματος της μητέρας, καθώς και τη μητροπλακουντιαία ροή αίματος, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει εμβρυοπλακουντιαία ισχαιμία και επιβράδυνση της ανάπτυξης.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις, αναφορικά με την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Προληπτικά, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της Ινδαπαμίδης κατά την κύηση.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της Ινδαπαμίδης/μεταβολιτών στο μητρικό γάλα. Μπορεί να εκδηλωθεί υπερευαισθησία σε φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης και υποκαλιαιμία. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για νεογέννητα/βρέφη.

Η Ινδαπαμίδη σχετίζεται στενά με τα θειαζιδικά διουρητικά, που έχουν συνδεθεί, κατά τη διάρκεια του θηλασμού, με μείωση ή ακόμα και διακοπή της γαλουχίας.

Η Ινδαπαμίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό.

**Γονιμότητα**

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα θηλυκών και αρσενικών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν αναφέρονται επιδράσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η ινδαπαμίδη δεν επηρεάζει την εγρήγορση, αλλά είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διάφορες αντιδράσεις κατά περίπτωση, που σχετίζονται με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής ή όταν προστίθεται κάποιος άλλος αντιυπερτασικός παράγοντας. Κατά συνέπεια, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να διαταραχθεί.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κυρίως δερματολογικές, σε άτομα με προδιάθεση σε αλλεργικές και ασθματικές αντιδράσεις και κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία (κάλιο πλάσματος <3,4 mmol/l) στο 10% των ασθενών και <3,2 mmol/l στο 4% των ασθενών μετά από 4 έως 6 εβδομάδες αγωγής. Μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, η μέση πτώση του καλίου του πλάσματος ήταν 0,23 mmol/l.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αφορούν κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους είναι κατά κύριο λόγο δοσοεξαρτώμενες.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με την ινδαπαμίδη κατά τη διάρκεια της αγωγής, οι οποίες έχουν καταταχθεί με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10000 έως <1/1000), πολύ σπάνιες (>1/100.000 έως <1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)\*** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | **Συχνότητα** |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | Ακοκκιοκυτταραιμία | Πολύ σπάνιες |
| Απλαστική αναιμία | Πολύ σπάνιες |
| Αιμολυτική αναιμία | Πολύ σπάνιες |
| Λευκοπενία | Πολύ σπάνιες |
| Θρομβοπενία | Πολύ σπάνιες |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Υπερασβεστιαιμία | Πολύ σπάνιες |
| Απώλεια καλίου με υποκαλιαιμία, ιδιαίτερα σοβαρή σε ορισμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) | Μη γνωστές |
| Υπονατριαιμία (βλ. παράγραφο 4.4) | Μη γνωστές |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Ίλιγγος | Σπάνιες |
| Κόπωση | Σπάνιες |
| Κεφαλαλγία | Σπάνιες |
| Παραισθησία | Σπάνιες |
| Συγκοπή | Μη γνωστές |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | **Μυωπία** | **Μη γνωστές** |
| **Θαμπή όραση** | **Μη γνωστές** |
| **Οπτική διαταραχή** | **Μη γνωστές** |
| **Καρδιακές διαταραχές** | Αρρυθμία | Πολύ σπάνιες |
| Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (πιθανά θανατηφόρα) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) | Μη γνωστές |
| **Αγγειακές διαταραχές** | Υπόταση | Πολύ σπάνιες |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος** | Έμετος | Όχι συχνές |
| Ναυτία | Σπάνιες |
| Δυσκοιλιότητα | Σπάνιες |
| Ξηροστομία | Σπάνιες |
| Παγκρεατίτιδα | Πολύ σπάνιες |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | Διαταραγμένη ηπατική λειτουργία | Πολύ σπάνιες |
| Πιθανότητα εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.4) | Μη γνωστές |
| Ηπατίτιδα | Μη γνωστές |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας | Συχνές |
| Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα | Συχνές |
| Πορφύρα | Όχι συχνές |
| Αγγειοοίδημα | Πολύ σπάνιες |
| Κνίδωση | Πολύ σπάνιες |
| Τοξική επιδερμική νεκρόλυση | Πολύ σπάνιες |
| Σύνδρομο Stevens-Johnson | Πολύ σπάνιες |
| Πιθανή επιδείνωση προϋπάρχοντος οξέος διάχυτου ερυθηματώδους λύκου | Μη γνωστές |
| Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4) | Μη γνωστές |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** | Νεφρική ανεπάρκεια | Πολύ σπάνιες |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | Παρατεταμένο ΗΚΓ διάστημα QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) | Μη γνωστές |
| Αυξημένη γλυκόζη αίματος (βλ. παράγραφο 4.4) | Μη γνωστές |
| Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος (βλ. παράγραφο 4.4) | Μη γνωστές |
| Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων | Μη γνωστές |

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Η ινδαπαμίδη δεν έχει επιδείξει τοξικότητα μέχρι τα 40 mg, δηλαδή 27 φορές τη θεραπευτική δόση.

Τα συμπτώματα οξείας δηλητηρίασης εκδηλώνονται κυρίως με διαταραχές ύδατος/ηλεκτρολυτών (υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία). Από κλινικής άποψης, πιθανότητα ναυτίας, εμέτου, αρτηριακής υπότασης, κράμπας, ιλίγγου, υπνηλίας, κατάστασης σύγχυσης, πολυουρίας ή ολιγοουρίας που μπορεί να φτάσει μέχρι και σε ανουρία (μέσω υπο-ογκαιμίας).

Αντιμετώπιση

Τα άμεσα μέτρα συνίστανται στην ταχεία απομάκρυνη των προϊόντων με πλύση στομάχου ή/και χορήγηση ενεργού άνθρακα και στη συνέχεια αποκατάσταση της ισορροπίας ύδατος/ηλεκτρολυτών σε ειδικό κέντρο.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σουλφοναμίδες, απλές

Κωδικός ATC: C 03 BA 11

Μηχανισμός δράσης

Η ινδαπαμίδη είναι σουλφοναμιδικό παράγωγο με έναν ινδολικό δακτύλιο, που σχετίζεται από φαρμακολογικής άποψης με τα θειαζιδικά διουρητικά και το οποίο δρα αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του νατρίου στο επίπεδο του φλοιώδους τμήματος αραίωσης. Αυξάνει την απέκκριση από τα ούρα του νατρίου και των χλωριούχων και σε μικρότερο βαθμό του καλίου και του μαγνησίου, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διούρηση και ασκώντας αντιυπερτασική δράση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι μελέτες των φάσεων ΙΙ και ΙΙΙ έδειξαν ότι, με μονοθεραπεία, η αντιυπερτασική δράση διαρκεί 24 ώρες. Η δράση αυτή ήταν εμφανής σε δόσεις στις οποίες δεν εκδηλώνονται παρά ελάχιστα οι διουρητικές της ιδιότητες.

Η αντιυπερτασική δράση της ινδαπαμίδης προκαλεί βελτίωση της αρτηριακής διατασιμότητας και μείωση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων και των αντιστάσεων των αρτηριδίων.

Μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Υπάρχει ένα ανώτατο όριο αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών και παρόμοιας δράσης διουρητικών, όπου, πάνω από μία ορισμένη δόση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξακολουθούν να αυξάνονται. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξάνεται, αν η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική.

Έχει, επιπλέον, αποδειχθεί ότι η ινδαπαμίδη στους υπερτασικούς ασθενείς, βραχυπρόθεσμα, μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα:

* δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων: τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης και HDL χοληστερόλης,
* δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, ακόμα και σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ινδαπαμίδη 1,5 mg κυκλοφορεί σε μία φαρμακοτεχνική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης που βασίζεται σε ένα υλικό απελευθέρωσης, στο οποίο η φαρμακευτική ουσία είναι διασπαρμένη και το οποίο επιτρέπει την παρατεταμένη αποδέσμευση της ινδαπαμίδης.

Aπορρόφηση

Το κλάσμα της ινδαπαμίδης που αποδεσμεύεται απορροφάται γρήγορα και πλήρως από την πεπτική οδό. Η πρόσληψη τροφής αυξάνει ελαφρά την ταχύτητα απορρόφησης, αλλά δεν επηρεάζει την ποσότητα του απορροφούμενου προϊόντος.

Τα μέγιστα επίπεδα στον ορό επιτυγχάνονται περίπου 12 ώρες μετά τη λήψη και η επαναλαμβανόμενη λήψη μειώνει τη διακύμανση στις συγκεντρώσεις στον ορό, μεταξύ δύο λήψεων.

Υπάρχει μια ενδο-ατομική μεταβλητότητα.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι της τάξης του 79%.

Η ημιπερίοδος ζωής είναι μεταξύ 14 και 24 ωρών (18 ώρες κατά μέσο όρο).

Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 7 ημέρες.

Οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις δεν προκαλούν συσσώρευση.

Μεταβολισμός

Η απέκκριση γίνεται κυρίως από τα ούρα (κατά 70% της δόσης) και από τα κόπρανα (22%), με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών.

Άτομα υψηλού κινδύνου

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η ινδαπαμίδη έχει δώσει αρνητικά αποτελέσματα σε ελέγχους μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δυναμικού.

Οι υψηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν από το στόμα σε διάφορα είδη ζώων (40 έως 8000 φορές μεγαλύτερες της θεραπευτικής δόσης) επέδειξαν έξαρση των διουρητικών ιδιοτήτων της ινδαπαμίδης. Τα σοβαρότερα συμπτώματα δηλητηρίασης, σε μελέτες οξείας τοξικότητας με ενδοφλέβια ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινδαπαμίδης, σχετίζονταν με τη φαρμακολογική δράση της ινδαπαμίδης, δηλ. βραδύπνοια και περιφερική αγγειοδιαστολή.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έχουν επιδείξει εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση.

Η γονιμότητα δεν διαταράχθηκε ούτε σε αρσενικούς, ούτε σε θηλυκούς αρουραίους.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Δισκίο:*

Πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές

Υπρομελλόζη

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό

Ποβιδόνη

*Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:*

Γλυκερόλη

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Μαγνήσιο στεατικό

Τιτανίου διοξείδιο

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία < 30°C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

14, 30, 60, 90 δισκία σε συσκευασίες κυψέλης (blister).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Φραγκοκλησιάς 7

151 25 Μαρούσι

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

77156/27-11-2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία Πρώτης ‘Εγκρισης: 7 Μαΐου 1996

Ημερομηνία Τελευταίας Ανανέωσης: 27 Νοεμβρίου 2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**