

INDAFIX[®]
indapamida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido de liberação prolongada

1,5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INDAFIX[®]

indapamida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação prolongada de 1,5 mg. Embalagem contendo 10, 15, 20, 30, 60, 100*, 200** ou 300** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 1,5 mg contém:

indapamida.....1,50 mg

excipiente* q.s.p.....1 com rev lib prol

*lactose monoidratada, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

INDAFIX[®] (indapamida) é indicado no tratamento da hipertensão arterial essencial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os benefícios clínicos da indapamida no tratamento da hipertensão arterial foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado.

Em estudo multicêntrico com 562 pacientes com hipertensão leve a moderada sem tratamento ou não controlados no tratamento anterior, foi realizado monitoramento da pressão arterial durante 32 horas através de MAPA (monitoramento ambulatorial da pressão arterial) durante 15 dias nos quais os pacientes receberam placebo ou combinação com anti-hipertensivo não diurético. Após dois meses de tratamento ativo com indapamida 1,5 mg, um segundo monitoramento por MAPA foi realizado por 32 horas após a última administração de indapamida 1,5 mg em pacientes que se mostraram responsivos ou normalizados pela avaliação da pressão arterial convencional. A pressão arterial sistólica e diastólica ambulatorial na linha de base (M0) e após tratamento (M2) foi comparada. A completa eficácia anti-hipertensiva por 24 horas de indapamida e sua segurança de uso após 2 meses foi confirmada neste estudo além da confirmação de um efeito anti-hipertensivo contínuo por até 32 horas.¹

Em meta-análise de um total de 72 estudos (envolvendo 9094 pacientes) para avaliação da redução de pressão arterial sistólica com diferentes anti-hipertensivos, exceto furosemida ou espironolactona. De todas as alternativas terapêuticas avaliadas, indapamida teve a maior redução de pressão arterial sistólica. As classes terapêuticas avaliadas apresentaram um efeito de magnitude similar na pressão arterial diastólica. A indapamida se mostrou como o medicamento mais efetivo para redução mais significativa da pressão arterial sistólica entre 2 e 3 meses de tratamento, o que é um elemento essencial na otimização da prevenção cardiovascular em pacientes hipertensos.²

Estudo randomizado, com 3845 pacientes com 80 anos ou mais e com uma pressão arterial sistólica sustentada em 160 mmHg ou mais, avaliou a administração de tratamento com indapamida ou placebo. Após dois anos de tratamento, a pressão arterial enquanto sentado foi 15,0/6,1 mmHg menor no grupo de tratamento ativo do que no grupo placebo. Em uma análise de intenção de tratar ITT (Intention to Treat) o grupo tratado com indapamida apresentou uma redução de 30% da taxa de AVC (acidente vascular cerebral) fatal ou não fatal (intervalo de confiança de 95% [IC], -1 a 51; P = 0,06); uma redução de 39% na taxa de mortalidade por AVC (IC de 95 %, 1 a 62; P = 0,05); uma redução de 21% da taxa de mortalidade por qualquer causa (95% IC, 4 a 35; P = 0,02); uma redução de 23% da taxa de mortalidade por causas cardiovasculares (95% IC, -1 a 40; P=0,06); e uma redução de 64% na taxa de insuficiência

cardíaca (95% IC, 42 a 78; $P < 0,001$). No grupo de tratamento com indapamida foram relatados menos eventos adversos graves (358 contra 448 no grupo placebo; $P = 0,001$).³

Referências bibliográficas

1. Jaillon, P.; Asmar, R.: Thirty-two hour ambulatory blood pressure monitoring for assessment of blood pressure evolution in case of missed dose of Indapamide SR 1,5 mg. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl.2): P3.177/ pg S234
2. Baguet, J.P, ET AL: A meta-analytical approach of the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovascular Drugs* 2005; 5 (2); 131-140 pp. 1175-3277
3. Beckett, et al: Treatment of Hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A indapamida é um derivado da sulfonamida com um anel indólico, farmacologicamente relacionada aos diuréticos tiazídicos, que age inibindo a reabsorção do sódio ao nível do segmento de diluição cortical. A indapamida aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em menor escala, a excreção de potássio e magnésio, aumentando assim a diurese e tendo sua ação anti-hipertensiva.

Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos de Fases II e III demonstraram, em monoterapia, um efeito anti-hipertensivo que se prolonga por 24 horas em doses onde suas propriedades diuréticas são mínimas. Esta atividade anti-hipertensiva é demonstrada por uma melhora do tônus arterial e uma diminuição das resistências periféricas totais e arteriolas.

A indapamida reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Os tiazídicos e diuréticos relacionados possuem um efeito terapêutico em platô acima de uma determinada dose, enquanto que os efeitos adversos continuam a aumentar. A dose não deve ser aumentada se o tratamento é ineficaz.

Foi também demonstrado a curto, médio e longo prazo no paciente hipertenso, que a indapamida:

- não interfere no metabolismo lipídico: triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL;
- não interfere no metabolismo de carboidrato, mesmo no paciente diabético hipertenso.

Propriedades farmacocinéticas

A indapamida é apresentada sob uma forma de liberação prolongada, baseada em um sistema matricial no qual a substância ativa é dispersa dentro de um suporte que permite uma liberação sustentada da indapamida.

Absorção

A fração liberada da indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato digestivo gastrointestinal. A tomada do produto em conjunto com as refeições aumenta ligeiramente a velocidade de absorção, mas não há influência sobre a quantidade de produto absorvido. O pico sérico, após a administração única, é atingido aproximadamente 12 horas após a tomada; A administração repetida reduz a variação dos níveis séricos entre duas tomadas. Existe variabilidade intraindividual.

Distribuição

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 79 %.

A meia-vida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 horas (média de 18 horas). O estado de equilíbrio é atingido após 7 dias.

A administração repetida da indapamida não leva ao acúmulo.

Metabolismo

A eliminação é essencialmente urinária (70% da dose) e fecal (22%) sob a forma de metabólitos inativos.

Pacientes com alto risco

Os parâmetros farmacocinéticos permanecem inalterados nos pacientes com insuficiência renal.

Dados pré-clínicos de segurança

Os testes de mutagenicidade e carcinogenicidade da indapamida foram negativos.

As mais altas doses administradas por via oral em diferentes espécies animais (40 a 8000 vezes a dose terapêutica) demonstraram uma exacerbação das propriedades diuréticas da indapamida. Os principais sintomas dos estudos de toxicidade aguda com uma administração intravenosa ou intraperitoneal de indapamida, são relacionados com a atividade farmacológica da indapamida como por exemplo, bradipneia e vasodilatação periférica. Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram embriotoxicidade e teratogenicidade.

A fertilidade não foi prejudicada em ratos fêmeas e machos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

INDAFIX[®] (indapamida) não deve ser utilizado nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa, outras sulfonamidas ou a qualquer outro componente da fórmula listados no item composição;
- Insuficiência renal grave;
- Encefalopatia hepática ou insuficiência hepática grave;
- Hipocalemia.

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Devido a presença da lactose, este medicamento não deve ser utilizado em casos de galactosemia, síndrome de má absorção de glicose e galactose ou deficiência de lactase (doenças metabólicas raras).

Atenção: Este medicamento contém açúcar (LACTOSE), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Em caso de insuficiência hepática, os diuréticos tiazídicos relacionados podem causar, particularmente em eventos de desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática que pode progredir para coma hepático. Neste caso, a administração do diurético deve ser suspensa imediatamente.

Pacientes idosos

A ampla experiência clínica desde 1977, quando a indapamida foi lançada no mercado, confirmam que este produto, é muito bem tolerado clínica e metabolicamente. Esta excelente segurança é o maior critério de escolha para pacientes idosos, caracterizados por sua maior suscetibilidade a efeitos adversos. A melhor tolerabilidade com relação a parâmetros hidroeletrólíticos, resultado da redução do princípio ativo de **INDAFIX[®]** (indapamida).

Mas como qualquer outro tratamento com diuréticos utilizados neste tipo de paciente, é essencial adaptar o monitoramento ao estado clínico inicial e a doenças intercorrentes.

A natremia deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento e depois, em intervalos regulares. Todo tratamento diurético pode provocar uma hiponatremia, com consequências graves. A baixa da natremia pode apresentar-se assintomática, no início. Assim sendo, um controle regular é indispensável e deverá ser feito, mais frequentemente, nos grupos de risco, representados pelos idosos e pelos pacientes cirróticos.

Fotossensibilidade

Casos de reações de fotossensibilidade foram reportados com tiazídicos e diuréticos tiazídicos relacionados (vide "Reações Adversas"). Se reações de fotossensibilidade ocorrerem durante o tratamento, é recomendado suspender o tratamento. Se a re-administração do diurético é considerada necessária, é recomendado proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios UVA artificiais.

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas

INDAFIX[®] (indapamida) não afeta a vigilância, mas podem ocorrer em determinados pacientes reações individuais relacionadas à diminuição da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou no caso de associação com outro medicamento anti-hipertensivo. Consequentemente a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas pode ser prejudicada.

Excipientes

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Devido a presença da lactose, este medicamento é contraindicado em casos de galactosemia, síndrome de má absorção de glicose e galactose ou deficiência de lactase.

Precauções de uso

Equilíbrio hidroeletrólítico

- Sódio plasmático: deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento e depois em intervalos regulares. A queda de sódio plasmático pode apresentar-se assintomática no início e, portanto, um controle regular é indispensável e deverá ser feito, mais frequentemente, nos grupos de risco, representados pelos idosos e pelos pacientes cirróticos (vide “Reações Adversas” e “Superdose”). Todo tratamento diurético pode causar uma hiponatremia e algumas vezes com consequências graves. Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável por desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de íons cloreto pode levar secundariamente a uma alcalose metabólica compensatória: a incidência e o grau desses efeitos são fracos.

- Potássio plasmático: a depleção de potássio com hipocalcemia constitui-se o maior risco dos tiazídicos e diuréticos relacionados. A hipocalcemia pode causar distúrbios musculares. Foram notificados casos de rabdomiólise, principalmente no contexto de hipocalcemia grave. O risco de surgimento de uma hipocalcemia ($< 3,4$ mmol/L) deve ser prevenido em certas populações de risco, como idosos, pessoas desnutridas e/ou polimedicadas, pacientes cirróticos portadores de edemas e ascite, pacientes com Doença Arterial Coronariana e portadores de insuficiência cardíaca. Nestes casos, a hipocalcemia aumenta a toxicidade cardíaca em preparações digitálicas e o risco de arritmias.

Os pacientes que apresentam um intervalo QT prolongado são considerados igualmente como grupo de risco, seja de origem congênita ou iatrogênica. A hipocalcemia, assim como a bradicardia, age como um fator favorável ao surgimento de arritmias graves, em particular as “Torsades de pointes”, potencialmente fatais.

Em todos estes casos, um monitoramento mais frequente do potássio plasmático torna-se necessário. A primeira avaliação do potássio plasmático deve ser realizada no decorrer da primeira semana de tratamento. A constatação de uma hipocalcemia requer a sua correção. A hipocalcemia encontrada em associação com baixa concentração sérica de magnésio pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio seja corrigido.

- Magnésio plasmático: os tiazídicos e diuréticos relacionados incluindo a indapamida demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (vide “Interações Medicamentosas” e “Reações Adversas”).

- Cálcio plasmático: os tiazídicos e diuréticos relacionados podem reduzir a excreção urinária do cálcio e ocasionar um aumento pequeno e transitório do cálcio plasmático. Uma hipercalemia verdadeira pode ser causada por um hiperparatireoidismo não diagnosticado previamente. O tratamento deve ser interrompido antes da investigação funcional da paratireoide.

- Glicemia: o monitoramento da glicemia é importante para os pacientes diabéticos, principalmente na ocorrência de uma hipocalcemia.

- Ácido úrico: nos pacientes hiperuricêmicos, pode haver aumento na ocorrência de crises de gota.

- Função renal e diuréticos: os tiazídicos e diuréticos relacionados somente possuem eficácia total quando a função renal está normal ou pouco alterada (creatinina plasmática < 25 mg/L, isto é, 220 μ mol/L para um adulto). No idoso, a creatinina plasmática deve ser ajustada em função da idade, do peso e do gênero do paciente.

A hipovolemia, secundária à perda de água e de sódio induzida pelo diurético no início do tratamento, causa uma redução da filtração glomerular, que pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de ureia e creatinina. Esta insuficiência renal funcional e transitória não traz consequências para os pacientes com função renal normal, mas pode agravar uma insuficiência renal pré-existente.

Desportistas

Deve-se atentar para o fato de que **INDAFIX®** contém indapamida um princípio ativo que pode induzir uma reação positiva nos testes realizados durante o controle antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário:

Sulfonamida ou princípios ativos derivados da sulfonamida podem causar uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com defeito de campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem dentro de horas a semanas após o início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é interromper a administração do medicamento o mais rápido possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos devem ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia a sulfonamida ou penicilina.

Gravidez

Não existem dados ou a quantidade é limitada (resultado em menos de 300 grávidas) sobre o uso de indapamida em mulheres grávidas. A exposição prolongada a tiazídicos durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume plasmático materno, bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que pode provocar isquemia fetoplacentária e atraso no crescimento fetal.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos direta ou indiretamente em relação à toxicidade reprodutiva (vide “Características Farmacológicas”).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de indapamida durante a gravidez.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (LACTOSE), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Lactação

Não existe informação suficiente sobre a excreção da indapamida e seus metabólitos no leite humano.

Hipersensibilidade a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipocalemia podem ocorrer. O risco para os recém-nascidos e lactentes não pode ser excluído.

A indapamida está intimamente relacionada com diuréticos tiazídicos que têm sido associados, durante a amamentação, com a diminuição ou mesmo supressão da lactação.

A indapamida não é recomendada durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito na fertilidade em ratos fêmeas e machos (vide “Características Farmacológicas”). Nenhum efeito na fertilidade humana é previsto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associação não recomendada

• Lítio

Aumento dos níveis sanguíneos de lítio acompanhado de sinais de superdosagem, como ocorre durante uma dieta hipossódica (redução na excreção urinária do lítio). No entanto, se o uso de diuréticos for necessário, os níveis sanguíneos de lítio devem ser monitorados com atenção e a dosagem deve ser ajustada.

Associações que exigem precauções de uso

• Medicamentos causadores de “Torsades de pointes”, tais como, mas não se limitando a:

- Agentes Antiarrítmicos da Classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopirâmida);

- Agentes Antiarrítmicos da Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretílio);

- Alguns antipsicóticos: fenotiazinas (por exemplo, clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (por exemplo, amissulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (por exemplo, droperidol, haloperidol), outro antipsicótico (por exemplo pimozida), outras

substâncias (por exemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina).

Risco aumentado de arritmia ventricular, em particular “Torsades de pointes” (a hipocalemia é um fator de risco).

A hipocalemia deve ser monitorada e corrigida, se necessário, antes de iniciar a associação com esta combinação. Deve-se monitorar os sinais clínicos, os eletrólitos plasmáticos e o ECG. Em casos de hipocalemia, utilizar medicamentos sem a desvantagem de causar “Torsades de pointes”.

- Medicamentos do tipo AINEs (via sistêmica), incluindo inibidores seletivos da COX-2 e ácido salicílico em doses elevadas (≥ 3 g/dia)

Possível redução do efeito anti-hipertensivo da indapamida.

Risco de insuficiência renal aguda no paciente desidratado (diminuição da filtração glomerular).

Hidratar o paciente; monitorar a função renal no início do tratamento.

- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)

Risco de hipotensão súbita e/ou insuficiência renal aguda quando se inicia um tratamento com um inibidor da ECA nos pacientes com depleção sódica pré-existente (particularmente nos pacientes portadores de estenose da artéria renal).

Na hipertensão arterial essencial, quando uma terapia prévia com diuréticos pode ter ocasionado depleção sódica, é necessário:

- Interromper o diurético 3 dias antes de iniciar o tratamento com um inibidor da ECA e reintroduzir um diurético hipocalemizante, se necessário;

- Ou iniciar o tratamento com o inibidor da ECA em doses iniciais baixas e aumentar gradativamente.

Na insuficiência cardíaca congestiva, iniciar o tratamento com uma dose muito baixa do inibidor da ECA, se possível, após redução da dose do diurético hipocalemizante associado.

Em todos os casos, monitorar a função renal (creatinina plasmática) nas primeiras semanas do tratamento com um inibidor da ECA.

- Outros agentes hipocalemizantes: anfotericina B (IV), glicocorticóides (rota sistêmica), tetracosactídeo, laxativos estimulantes

Risco aumentado de hipocalemia (efeito aditivo).

Monitorar o potássio plasmático e, se necessário, proceder à sua correção. Este controle deve ser feito, principalmente, nos casos de tratamento concomitante com digitálicos. Utilizar laxativos não estimulantes.

- baclofeno

Aumento do efeito anti-hipertensivo.

Hidratar o paciente, monitorar a função renal no início do tratamento.

- Digitálicos

Hipocalemia e/ou hipomagnesemia favorecem os efeitos tóxicos dos digitálicos.

Monitorar o potássio plasmático, magnésio plasmático e o ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

Associação que requer cuidados especiais

- Alopurinol:

Tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Associações que devem ser levadas em consideração

- Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona, triantereno)

A associação racional, útil para determinados pacientes, não exclui a possibilidade do surgimento de uma hipocalemia ou de uma hipercalemia (particularmente no paciente com insuficiência renal ou diabetes). Monitorar o potássio plasmático e o ECG e, se necessário, reavaliar o tratamento.

- metformina

Risco aumentado de ocorrência de acidose láctica devido à metformina, desencadeada por uma eventual insuficiência renal funcional ligada aos diuréticos e, mais especificamente, aos diuréticos de alça.

Não utilizar a metformina quando os níveis sanguíneos de creatinina ultrapassarem 15 mg/L (135 µmol/L) no homem e 12 mg/L (110 µmol/L) na mulher.

- Produtos de contraste iodados

Em caso de desidratação provocada pelos diuréticos, há um risco aumentado de insuficiência renal aguda, particularmente quando da utilização de doses elevadas de produtos de contraste iodados.

Reidratar o paciente antes da administração do produto iodado.

- Antidepressivos semelhantes à imipramina, neurolépticos

Efeito anti-hipertensivo e aumento no risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

- Sais de cálcio

Risco de hipercalemia pela redução da eliminação urinária do cálcio.

- ciclosporina, tacrolimo

Risco de aumento dos níveis plasmáticos de creatinina sem modificação das taxas circulantes de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção água/sódio.

- Corticosteroides, tetracosactídeo (via sistêmica)

Diminuição do efeito anti-hipertensivo (retenção água/sódio devido aos corticosteroides).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor branca, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos com copo de água, preferencialmente pela manhã e não devem ser mastigados.

INDAFIX[®] (indapamida) é administrado sempre em uma dose única diária.

O aumento da dose não aumenta a ação anti-hipertensiva da indapamida enquanto aumenta seu efeito diurético.

Insuficiência Renal (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”)

Em casos de insuficiência renal severa (o clearance creatinina abaixo de 30 mL/min) o tratamento é contraindicado.

Tiazídico e diuréticos relacionados são totalmente eficazes apenas quando a função renal é normal ou está minimamente debilitada.

Idosos (vide “Advertências e Precauções”)

Em idosos, a creatinina plasmática deve ser ajustada em relação a idade, peso e gênero. Pacientes idosos podem ser tratados com **INDAFIX[®]** quando a função renal é normal ou está minimamente debilitada.

Pacientes com insuficiência hepática (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”)

Em casos de debilidade hepática severa o tratamento é contraindicado.

Crianças e adolescentes

INDAFIX[®] não é recomendado para o uso em crianças e adolescentes devido à falta de dados em segurança e eficácia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas são hipocalcemia, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, nos pacientes que possuem predisposição as reações alérgicas e asmáticas, e exantema maculopapular.

Lista tabelada das reações adversas

Os seguintes efeitos indesejados foram observados com indapamida durante o tratamento e classificados com a seguinte frequência:

Muito comum (> 1/10); comuns (> 1/100 e ≤ 1/10); incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100); rara (> 1/10000 e ≤ 1/1000); muito rara (≤ 1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Eventos Adversos	Frequência
Alteração do sistema sanguíneo e linfático	Agranulocitose Anemia Aplástica Anemia Hemolítica Leucopenia Trombocitopenia	Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara
Alterações do metabolismo e nutricionais	Hipercalcemia Hipocalcemia (vide “Advertências e Precauções”) Hiponatremia (vide “Advertências e Precauções”) Hipocloremia Hipomagnesemia	Muito Rara Comum Incomum Rara Rara
Alterações do sistema nervoso	Vertigem Fadiga Dor de cabeça Parestesia Síncope	Rara Rara Rara Rara Desconhecida
Alterações Visuais	Miopia Visão turva Deficiência visual Glaucoma agudo de ângulo fechado Efusão coroidal	Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida
Alterações Cardíacas	Arritmia Torsade de pointes (potencialmente fatal) (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”)	Muito rara Desconhecida
Alterações vasculares	Hipotensão	Muito rara
Alterações gastrointestinais	Vômito Náusea Constipação Boca seca Pancreatite	Incomum Rara Rara Rara Muito rara
Alterações hepatobiliares	Alteração da função hepática Possibilidade de surgimento de encefalopatia hepática em casos de insuficiência hepática (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”) Hepatite	Muito rara Desconhecida Desconhecida
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Reações de hipersensibilidade Exantema maculopapular Púrpura Angioedema Urticária	Comum Comum Incomum Muito rara Muito rara

	Necrólise epidérmica tóxica Síndrome Stevens-Johnson Possível agravamento de lúpus eritematoso agudo disseminado pré-existente. Reações de fotossensibilidade (vide “Advertências e Precauções”)	Muito rara Muito rara Desconhecida Desconhecida
Alterações renal e urinária	Insuficiência renal	Muito rara
Alterações musculoesqueléticas e no tecido conjuntivo	Espasmos musculares Fraqueza muscular Mialgia Rabdomiólise	Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida
Alterações no sistema reprodutor e na mama	Disfunção Erétil	Incomum
Investigação	Intervalo QT prolongado no Eletrocardiograma (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”) Aumento da glicose no sangue (vide “Advertências e Precauções”) Aumento do ácido úrico no sangue (vide “Advertências e Precauções”) Elevação das enzimas hepáticas	Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida

Descrição das reações adversas selecionadas

Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5mg e 2,5mg, a análise do potássio plasmático demonstrou um efeito dose-dependente da indapamida:

- indapamida 1,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 4% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.
- indapamida 2,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 10% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

INDAFIX® (indapamida) não apresentou toxicidade em doses de até 40 mg, ou seja, 27 vezes a dose terapêutica.

Os sinais de intoxicação aguda se traduzem, principalmente, pelas alterações hidroeletrólíticas (hiponatremia, hipocalcemia). Clinicamente, existe a possibilidade de ocorrência de náusea, vômito, hipotensão, câimbra, vertigem, sonolência, confusão, poliúria ou oligúria podendo chegar a uma anúria (por hipovolemia).

O tratamento de urgência consiste na eliminação rápida dos produtos ingeridos através de lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado, seguida da restauração do equilíbrio hidroeletrólítico em um centro especializado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.3569.0648

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

 **SAC 0800-019 12 22**
www.ems.com.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/04/2022.

bula-prof-168257-SIG-v1

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/06/2013	0452340/13-7	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.</p> <p>Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.</p>	VP/VPS	Caixa contendo 10, 15, 20, 30, 60, 100 (EMB FRAC), 200 (EMB HOSP) e 300 (EMB HOSP) comprimidos revestidos de liberação prolongada de 1,5 mg.
26/09/2016	2323078/16-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>VP:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Composição -Quando não devo usar este medicamento? (item 3); -O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4); -O que devo fazer quando eu me esquecer de usar esse medicamento? (Item 7); -Quais os males que este medicamento pode me causar? (item 8); -O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? (Item 9). <p>VPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características Farmacológicas, Dados pré-clínicos de segurança. (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e Precauções (item 5); • Interações Medicamentosas (Item 6); • Reações Adversas (item 9); 	VP/VPS	Caixa contendo 10, 15, 20, 30, 60, 100 (EMB FRAC), 200 (EMB HOSP) e 300 (EMB HOSP) comprimidos revestidos de liberação prolongada de 1,5 mg.

							• Superdose (Item 10);		
18/05/2021	1915652/21-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações Adversas	VPS	Caixa contendo 10, 15, 20, 30, 60, 100 (EMB FRAC), 200 (EMB HOSP) e 300 (EMB HOSP) comprimidos revestidos de liberação prolongada de 1,5 mg
19/10/2022	4841748/22-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 1,5 mg. Embalagem contendo 10, 15, 20, 30, 60, 100*, 200** ou 300** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 1,5 mg. Embalagem contendo 10, 15, 20, 30, 60, 100*, 200** ou 300** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar