



INDAPEN SR[®]

Indapamida

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do produto: **INDAPEN SR[®]**

Nome genérico: **indapamida**

Forma farmacêutica e apresentação:

INDAPEN SR[®]: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de INDAPEN SR[®] contém:

indapamida 1,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, hipromelose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e cobertura TRC A.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

INDAPEN SR[®] (indapamida) atua eficazmente reduzindo a pressão arterial por meio de um mecanismo vascular. **INDAPEN SR[®]** (indapamida) atua logo na primeira hora após sua ingestão, com sua ação perdurando por 24 horas.

Cuidados no armazenamento:

Manter em temperatura ambiente (15° a 30° C).



Prazo de validade:

O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem. Não utilize este ou qualquer outro medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação:

Informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o término. Informar ao médico se está amamentando.

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

Como regra geral, a administração de diuréticos tiazídicos deve ser evitada durante a gravidez e nunca devem ser utilizados para o tratamento dos edemas fisiológicos da gravidez. Os diuréticos podem, efetivamente, provocar uma isquemia fetoplacentária, com risco de hipotrofia fetal.

A amamentação é desaconselhada durante o tratamento com **INDAPEN SR[®]** (indapamida) tendo em vista a passagem da indapamida para o leite materno.

Cuidados na administração:

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. **INDAPEN SR[®]** (indapamida) não pode ser partido ou mastigado.

Interrupção do tratamento:

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas:

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

A maior parte dos efeitos adversos relacionados aos parâmetros clínicos e laboratoriais são dose-dependentes.

Os diuréticos tiazídicos incluindo a indapamida, podem causar:

- Raramente: vertigem, fadiga, dor de cabeça, parestesia, náusea, constipação e secreta na boca.
- Muito raramente: arritmia, hipotensão arterial, pancreatite, alteração na função hepática, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia aplástica e anemia hemolítica.
- Em caso de insuficiência hepática, possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática (ver Contra-indicações e Advertência).



- Reações de hipersensibilidade essencialmente dermatológicas (comuns: erupções maculo-papulares, menos comuns: púrpura) em pacientes pré-dispostos às manifestações alérgicas e asmáticas.
- Possibilidade de agravamento de um lúpus eritematoso agudo disseminado pré-existente.

Efeitos nos parâmetros laboratoriais

- Durante os estudos clínicos, foi observada uma hipocalcemia em certos casos após 4 a 6 semanas de tratamento.
- Depleção de potássio com hipocalcemia, particularmente grave em determinados grupos de risco (ver Precauções e Advertências).
- Hiponatremia com hipovolemia podendo causar desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de íons cloreto pode causar secundariamente, uma alcalose metabólica compensatória: a incidência e o grau desse efeito são fracos.
- Aumento nos níveis plasmáticos de ácido úrico e glicose durante o tratamento.
- Hipercalemia – muito rara.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias:

Associações não recomendadas: lítio.

Associações que exigem precauções de uso: medicamentos causadores de "torsades de pointes"; medicamentos do tipo AINES (via sistêmica), incluindo inibidores seletivos da COX-2 e salicilatos em doses elevadas (> 3 g/dia); inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA); outros agentes hipocalcemiantes: anfotericina B (via intravenosa), glicocorticóides e mineralocorticóides (via oral), tetracosactídeo, laxativos estimulantes; baclofeno; digitálicos.

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente: diuréticos hipercalemiantes (amilorida, espironolactona, triantereno); metformina; produtos de contraste iodados; antidepressivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos; sais de cálcio; ciclosporina, tacrolimus; corticosteróides, tetracosactídeo (via oral).

Contraindicações e precauções:

O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à indapamida, às sulfonamidas ou a outros componentes da formulação. Em



pacientes com insuficiências hepática ou renal graves; encefalopatia hepática; hipocalemia.

Devido à presença de lactose, este medicamento é contraindicado no caso de galactosemia congênita, síndrome de má- absorção da glicose e galactose ou deficiência de lactase.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

Para as precauções a serem seguidas ver Informações técnicas – Precauções e advertências.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

O medicamento não afeta a vigilância, mas a capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas podem estar diminuídas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Farmacodinâmica: a indapamida é um derivado sulfonamídico com anel indólico relacionado farmacologicamente aos diuréticos tiazídicos, que age inibindo a reabsorção de sódio a nível do segmento de diluição cortical. A indapamida aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em uma escala menor, a excreção de potássio e magnésio, aumentando assim a diurese e exercendo uma ação anti-hipertensiva.

Os estudos das 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 melhoria do tônus arterial e uma diminuição das resistências periféricas totais e arteriolares. A indapamida reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Os diuréticos tiazídicos possuem um efeito terapêutico em platô acima de uma determinada dose, enquanto que os efeitos adversos continuam a aumentar: se o tratamento não for eficaz, não se deve aumentar a dose.



Por outro lado, foi demonstrado a curto, médio e longo prazo no paciente hipertenso, que a indapamida:

- não altera o metabolismo lipídico: triglicerídeos, LDL-colesterol e HDL-colesterol;
- não altera o metabolismo glicídico, mesmo no paciente diabético hipertenso.

Farmacocinética: **INDAPEN SR[®]** (indapamida) é apresentado sob uma forma galênica de liberação sustentada, baseada em um sistema matricial com dispersão da substância ativa no meio de um suporte que permite uma liberação sustentada da indapamida.

Absorção: a fração liberada de indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato digestivo gastrintestinal. A tomada do produto em conjunto com as refeições aumenta ligeiramente a velocidade de absorção, mas não há influência sobre a quantidade do produto absorvido.

O pico sangüíneo, após administração única, é atingido aproximadamente 12 horas após a tomada; a continuidade na administração do produto reduz a variação das concentrações sangüíneas entre duas tomadas. Existe variabilidade interindividual.

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas é de 79%. A meia-vida de eliminação está compreendida entre 14 a 24 horas (média de 18 horas). O estado de equilíbrio é atingido após sete dias. As administrações repetidas não provocam acúmulo.

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

Grupos de risco: os parâmetros farmacocinéticos permanecem inalterados nos pacientes com insuficiência renal.

Dados pré-clínicos de segurança: 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 intraperitonal de indapamida, são relacionados com a atividade farmacológica da indapamida (bradipnéica e vasodilatação periférica). Os testes de mutagenicidade e carcinogenicidade da indapamida foram negativos.

Indicação:

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



Contraindicações:

O medicamento é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade conhecida à indapamida, às sulfonamidas ou a outros componentes da formulação;
- Insuficiências hepática ou renal graves;
- Encefalopatia hepática;
- Hipocalemia.

Devido à presença de lactose, este medicamento é contraindicado nos casos de galactosemia congênita, síndrome de má-absorção da glicose e galactose ou deficiência de lactase.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

Precauções e advertências:

Em caso de insuficiência hepática, os diuréticos tiazídicos podem causar uma encefalopatia hepática. Neste caso, a administração do diurético deve ser suspensa imediatamente.

Equilíbrio hidroeletrólítico:

Natremia: deve ser avaliada antes do início do tratamento e depois, em intervalos regulares. Todo tratamento diurético pode provocar uma hiponatremia, com conseqüências graves. A baixa da natremia pode apresentar-se assintomática no início. Assim sendo, um controle regular é indispensável e deverá ser feito, mais freqüentemente, nos grupos de risco, representados pelos idosos e pelos pacientes cirróticos (ver Reações adversas e Superdosagem).

Calemia: a depleção de potássio com hipocalemia constitui-se no maior risco dos diuréticos tiazídicos. O risco de surgimento de uma hipocalemia (< 3,4 mmol/L) deve ser prevenido em certos grupos 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 hipocalemia aumenta a toxicidade cardíaca dos digitálicos e o risco de arritmias.

Os pacientes que apresentam um intervalo QT prolongado são considerados igualmente como grupo de risco, quer seja de origem congênita ou iatrogênica. A hipocalemia, 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 freqüente da calemia torna-se necessário. A primeira avaliação do potássio plasmático deve ser realizada no decorrer da primeira semana de tratamento. A constatação de uma hipocalemia requer a sua correção.

Calcemia: os diuréticos tiazídicos podem reduzir a excreção urinária do cálcio e ocasionar um aumento pequeno e transitório da calcemia.

Uma hipercalcemia pode ocorrer devido a um hiperparatireoidismo não diagnosticado previamente, o tratamento deve ser interrompido antes da investigação funcional da paratireóide.

Glicemia: o monitoramento da glicose é importante para os pacientes diabéticos, principalmente na ocorrência de uma hipocalemia.

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

Função renal e diuréticos: os diuréticos tiazídicos somente possuem eficácia total quando a função renal está normal ou pouco alterada (creatinemia < 25 mg/L, isto é, 220 µmol/L para um adulto). No idoso, a creatinemia deve ser ajustada em função da idade, do peso e do sexo do paciente. A hipovolemia, secundária à perda de água e sódio induzida pelo diurético no início do tratamento, causa uma redução da filtração glomerular resultando num aumento das concentrações plasmáticas de uréia e da creatinina. Esta insuficiência renal funcional e transitória não tem conseqüências para os pacientes com função renal normal, mas pode agravar uma insuficiência renal pré-existente.

Desportistas: deve-se atentar para o fato de que o indapamida contém um princípio ativo que pode induzir uma reação positiva nos testes realizados durante o controle antidoping.

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas: a 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. Conseqüentemente, a capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas pode estar diminuída.

Gravidez e lactação: como regra geral, a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e, nunca ser utilizados para o tratamento dos edemas fisiológicos da gravidez. Os diuréticos podem causar uma isquemia fetoplacentária, com risco de hipotrofia fetal.



A amamentação é desaconselhada durante o tratamento com indapamida tendo em vista a passagem da indapamida para o leite materno.

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

Pediatria: a segurança e a eficácia da indapamida em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Pacientes idosos: A ampla experiência clínica desde 1977, quando a indapamida foi lançada no mercado, confirma 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 no INDAPEN SR® (indapamida), faz dele um diurético anti-hipertensivo ainda melhor para o tratamento da hipertensão em idosos. Como qualquer outro tratamento com diuréticos utilizados neste tipo de paciente, é essencial adaptar o monitoramento ao estado clínico inicial e a doenças intercorrentes.

Interações medicamentosas:

1. Associações não recomendadas:

- *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.

2. Associações que requerem precauções especiais:

- *Medicamentos causadores de “torsades de pointes”:*

- Antiarrítmicos de Classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida);

- Antiarrítmicos de Classe III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida);

- Alguns antipsicóticos: fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina). Benzamidas (amisulpirida, sulpirida, sultopirida, tiapirida), butirofenonas (droperidol, haloperinol), outros (bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina intravenosa, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, moxifloxacina, vincamina intravenosa).

- 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 estes produtos. Devem-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 salicilatos 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 hipocalemiante, 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 hipocalemiante associado.

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

- *Outros agentes hipocalemiantes: anfotericina B (via intravenosa), glicocorticóides (via oral), tetracosactídeo, laxativos estimulantes:*

Risco aumentado de hipocalemia (efeito aditivo). Monitorar a calemia 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 que favorece os efeitos tóxicos dos digitálicos.



Monitorar a calemia, o ECG e, se necessário, reavaliar o tratamento.

3. Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- *Diuréticos hipercalemiantes (amilorida, espironolactona, triantereno):*

A associação racional, útil para determinados pacientes, não exclui a possibilidade do surgimento de uma hipocalemia ou, particularmente no paciente com insuficiência renal e no diabético, de uma hipercalemia.

Monitorar a calemia, 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 imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos:*

Efeito anti-hipertensivo e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

- *Sais de cálcio:*

Risco de hipercalemia pela redução da eliminação urinária de cálcio.

- *Ciclosporina, tacrolimus*

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

- *Corticosteróides, tetracosactídeo (via oral):*

Diminuição do efeito anti-hipertensivo (retenção hidrossódica dos corticosteróides).

Reações adversas:

A maior parte dos efeitos adversos relacionados aos parâmetros clínicos e laboratoriais são dose-dependentes.

Os diuréticos tiazídicos incluindo a indapamida, podem causar:

Alterações no sistema sanguíneo e linfático



- Muito raramente: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia aplástica e anemia hemolítica.

Alterações no sistema nervoso

- Raramente: vertigem, fadiga, dor de cabeça e parestesia.

Alterações cardíacas

- Muito raramente: arritmia e hipotensão.

Alterações gastrintestinais

- Raramente: náusea, constipação e secura na boca.

- Muito raramente: pancreatite.

Alterações hepato-biliares

- No caso de insuficiência hepática, pode ocorrer encefalopatia hepática (ver “Contra-indicações e precauções”).

- Muito raramente: alteração na função hepática.

Condições cutâneas e tegumentares

- Reações de hipersensibilidade principalmente dermatológicas (comuns: erupções maculo-papulares e menos comuns: púrpura) em pacientes pré-dispostos aos sintomas alérgicos e asmáticos.

- Possibilidade de exacerbação de lúpus eritematoso agudo pré-existente.

Efeitos nos parâmetros laboratoriais

- Durante os estudos clínicos, foi observada uma redução de calemia após 4 a 6 semanas de tratamento correspondendo a 10% dos pacientes para uma calemia < 3,4 mmol/L e 4% dos pacientes para uma calemia < 3,2 mmol/L.

Após 12 semanas de tratamento, a redução média da calemia foi de 0,25 mmol/L.

- Depleção de potássio com hipocalemia, particularmente grave em determinados grupos de risco (ver “Advertências e Precauções”).

- Hiponatremia com hipovolemia podendo causar desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de íons cloreto pode causar secundariamente, uma alcalose metabólica compensatória: a incidência e o grau desse efeito são fracos.

- Aumento nos níveis plasmáticos de ácido úrico e glicose durante o tratamento: a prescrição desses diuréticos deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes portadores de gota e em pacientes diabéticos.

- Hipercalemia – muito raramente.

Posologia:



Um comprimido ao dia, de preferência pela manhã.

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

Os comprimidos devem ser tomados com água e não devem ser mastigados ou partidos.

Superdosagem:

A 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 e hipocalcemia).

Clinicamente, existe a possibilidade de ocorrência de náusea, vômito, hipotensão, cólica, vertigem, sonolência, confusão mental, poliúria ou oligúria podendo chegar a anúria (por hipovolemia).

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

Pacientes idosos:

A ampla experiência clínica desde 1977, quando a indapamida foi lançada no mercado, confirma 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 no **INDAPEN SR[®]** (indapamida), faz dele um diurético anti-hipertensivo ainda melhor para o tratamento da hipertensão em idosos. Como qualquer outro tratamento com diuréticos utilizados neste tipo de paciente, é essencial adaptar o monitoramento ao estado clínico inicial e a doenças intercorrentes.



Registro MS – 1.0525.0017
Farmacêutico Responsável
Dr. Ricardo Magela Rocha - CRF-SP nº 7.907

Fabricado por:
Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Indrad – Índia



Importado por:
Torrent do Brasil Ltda.
Av. Tamboré, 1180 – Módulo A-5
Barueri – SP
CNPJ: 33.078.528/0001-32

SAC: 0800.7708818

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

n.º do Lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho