

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Indapamida Farmoz 1,5 mg Comprimidos de liberação prolongada.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de liberação prolongada contém 1,5 mg de indapamida como substância ativa.

Excipientes: contém lactose mono-hidratada 123,2 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de liberação prolongada

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão essencial.

4.2 Posologia e modo de administração

Administração oral.

Um comprimido por dia, de preferência de manhã, para engolir com água e não mastigar. Doses mais elevadas não melhoram a ação anti-hipertensiva da indapamida, mas aumentam o seu efeito diurético.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
Hipersensibilidade às sulfonamidas;
Insuficiência renal grave;
Encefalopatia hepática ou insuficiência hepática grave;
Hipocaliémia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em caso de insuficiência hepática, os diuréticos tiazídicos e relacionados podem provocar encefalopatia hepática. Neste caso, a administração do diurético deve ser interrompida de imediato.

Precauções de utilização:

Equilíbrio hidroelectrolítico

Natrémia

Deve ser controlada antes do início do tratamento e subsequentemente em intervalos regulares.

Qualquer tratamento diurético pode provocar hiponatrémia, por vezes com consequências muito graves. A descida da natrémia pode ser inicialmente assintomática pelo que é indispensável uma monitorização regular, devendo ser mais frequente nos idosos e nos cirróticos (ver secção 4.8 "Efeitos Indesejáveis" e secção 4.9 "Sobredosagem").

Caliémia

A depleção potássica com hipocaliémia constitui o principal risco dos diuréticos tiazídicos e relacionados. O risco de aparecimento de hipocaliémia (< 3,4 mmol/l) deve ser prevenido em certas populações de elevado risco, tais como idosos, desnutridos e/ou polimedicamentados, cirróticos com edemas e ascite, indivíduos com doença coronária arterial e com insuficiência cardíaca. Neste caso, a hipocaliémia aumenta a toxicidade cardíaca dos digitálicos e o risco de arritmias.

Os indivíduos com intervalo QT longo, quer seja de origem congénita ou iatrogénica, são igualmente de risco. A hipocaliémia, tal como a bradicardia, é um fator que leva ao aparecimento de arritmias graves potencialmente fatais, nomeadamente "torsades de pointes".

Em todas as situações referidas anteriormente é necessário monitorizar a caliémia mais frequentemente. O primeiro controlo do potássio plasmático deve ser efetuado durante a primeira semana após o início do tratamento. A deteção de uma hipocaliémia exige a sua correção. A hipocaliémia descoberta em associação com reduzida concentração de magnésio sérico pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

Magnésio plasmático:

As tiazidas e diuréticos análogos, incluindo a indapamida, têm demonstrado aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Calcémia

Os diuréticos tiazídicos e relacionados podem diminuir a excreção urinária de cálcio e provocar um aumento ligeiro e transitório da calcémia.

Uma franca hipercalcémia pode ser devida a um hiperparatiroidismo desconhecido prévio.

O tratamento deve ser interrompido antes de se avaliar a função paratiroide.

Glicémia

A monitorização da glicémia é importante nos diabéticos, particularmente em presença de hipocaliémia.

Ácido úrico

Nos doentes hiperuricémicos, a tendência para as crises de gota pode estar aumentada.

Função renal e diuréticos

Os diuréticos tiazídicos e relacionados só são completamente eficazes quando a função renal é normal ou quando está ligeiramente alterada (creatininémia inferior a

valores da ordem de 25 mg/l, ou seja, 220 µmol/l no adulto). No idoso, o valor da creatininemia deve ser ajustado em função da idade, do peso e do sexo do doente. A hipovolémia, secundária à perda de água e de sódio induzida pelo diurético no início do tratamento, provoca redução da filtração glomerular, o que pode levar ao aumento da ureia e da creatininemia. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequência no indivíduo com função renal normal, mas pode agravar uma insuficiência renal pré-existente.

Desportistas

Chama-se a atenção dos desportistas para o facto deste medicamento conter um princípio ativo que pode originar reação positiva nos testes praticados durante os controlos antidoping.

Fotossensibilidade

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com tiazidas e diuréticos relacionados (ver secção 4.8). Caso ocorra uma reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a interrupção do mesmo. Caso se considere necessário reiniciar a administração de indapamida, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a radiação UVA artificial.

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

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou a penicilina.

Excipientes

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes:

Indapamida Farmoz não é recomendada para utilização em crianças e adolescentes, devido à falta de dados de segurança e eficácia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações não recomendadas

Lítio

Aumento da litiemia com sinais de sobredosagem, tal como uma dieta sem sal (diminuição da excreção urinária do lítio). Contudo, se a utilização dos diuréticos for necessária, deve efetuar-se uma monitorização cuidadosa da litiemia e adaptar a posologia.

Associações que necessitam de precauções de emprego

Medicamentos que induzem "torsades de pointes":

antiarrítmicos classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida);
antiarrítmicos classe III (amiodarona, sotalol, dofetilide, ibutilide);
alguns antipsicóticos: fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
butirofenonas (droperidol, haloperidol); outros: bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina (IV), halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, moxifloxacina, vincamina (IV).

Risco aumentado de arritmias ventriculares, particularmente "torsades de pointes" (a hipocaliémia é um fator de risco).

Vigilância e, se necessário, correção da hipocaliémia antes da introdução desta associação. Monitorização clínica, dos eletrólitos plasmáticos e do ECG.

Utilizar substâncias que não provoquem "torsades de pointes" em presença de hipocaliémia.

Com A.I.N.E. (via sistémica) incluindo inibidores seletivos COX-2, ácido salicílico em doses elevadas (> 3g/dia):

Possível redução no efeito anti-hipertensivo da indapamida.

Risco de insuficiência renal aguda em doentes desidratados (diminuição da filtração glomerular). Hidratar o doente; monitorizar a função renal no início do tratamento.

Com Inibidores do enzima de conversão da angiotensina (I.E.C.A): Risco de hipotensão súbita e/ou insuficiência renal aguda, quando se inicia o tratamento com um I.E.C.A. em presença de uma depleção de sódio pré-existente (particularmente em doentes com estenose da artéria renal).

Na hipertensão, quando um tratamento diurético anterior tenha provocado depleção de sódio, é necessário:

parar o diurético 3 dias antes do início do tratamento com o I.E.C.A., e se necessário, reiniciar o diurético hipocaliémico;

ou iniciar o I.E.C.A. com doses baixas e aumentar a dose gradualmente.

Na insuficiência cardíaca congestiva, iniciar o tratamento com uma dose muito baixa de I.E.C.A., possivelmente após uma redução na dose do diurético hipocaliémico concomitante.

Em todos os casos, durante as primeiras semanas de tratamento com um I.E.C.A., monitorizar a função renal (creatinina plasmática).

Com outros hipocaliémiantes: anfotericina B (IV), gluco e mineralocorticóides (via sistémica), tetracosactido, laxantes estimulantes:

Risco aumentado de hipocaliémia (efeito aditivo).

Monitorização da caliémia e correção, se necessário. Ter particular atenção em caso de terapêutica digitálica concomitante. Utilizar laxantes não estimulantes.

Com baclofeno:

Aumento do efeito anti-hipertensivo.

Hidratar o doente e monitorizar a função renal no início do tratamento.

Preparações com digitálicos

A hipocaliémia e/ou hipomagnesemia favorecem os efeitos tóxicos dos digitálicos. Recomenda-se a monitorização do potássio e magnésio plasmáticos, do ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

Associações a ter em consideração

Com diuréticos poupadores de potássio (amiloride, espironolactona, triantereno): Embora as combinações racionais sejam úteis para certos doentes, pode ainda ocorrer hipocaliémia (particularmente em doentes com insuficiência renal ou diabetes) ou hipercaliémia.

Monitorizar a caliémia e o ECG e, se necessário, rever o tratamento.

Com metformina:

Risco aumentado da metformina induzir acidose láctica devido à possibilidade de insuficiência renal funcional associada aos diuréticos e particularmente aos diuréticos da ansa.

Não utilizar a metformina quando a creatinínemia ultrapassar 15 mg/l (135 μ moles/l) no homem e 12 mg/l (110 μ moles/l) na mulher.

Com meios de contraste iodados:

Em caso de desidratação provocada pelos diuréticos, risco aumentado de insuficiência renal aguda, em particular quando são utilizadas doses elevadas de meios de contraste iodados.

Rehidratação antes da administração do produto iodado.

Com antidepressivos imipramínicos, neurolépticos:

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

Com cálcio (sais de):

Risco de hipercalcémia por diminuição da eliminação urinária de cálcio.

Com ciclosporina, tacrolimus:

Risco de aumento da creatinínemia sem qualquer alteração dos níveis circulantes de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção hidrossódica.

Com corticosteroides, tetracosactido (via sistémica):

Diminuição do efeito anti-hipertensivo (retenção hidrossódica pelos corticosteroides).

4.6 Gravidez e aleitamento

Como regra geral a administração de diuréticos deve ser evitada na mulher grávida e nunca deve ser usada no tratamento dos edemas fisiológicos da gravidez. Os diuréticos podem provocar isquémia fetoplacentária com risco de crescimento fetal comprometido.

Desaconselha-se o aleitamento (a indapamida é excretada no leite materno).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A indapamida não afeta a vigilância, mas em casos individuais podem ocorrer diferentes reações relacionadas com a descida da pressão arterial, especialmente no

início do tratamento ou quando é adicionado outro agente anti-hipertensivo. Assim, a capacidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas pode estar comprometida.

4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria dos efeitos indesejáveis referentes aos parâmetros clínicos ou laboratoriais são dose-dependente.

Os diuréticos tiazídicos e relacionados, incluindo a indapamida, podem provocar:

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Muito raros: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica.

Doenças do sistema nervoso:

Raros: vertigem, fadiga, cefaleia, parestesia.

Afeções oculares:

Frequência desconhecida: efusão coroidal.

Cardiopatias:

Muito raros: arritmia, hipotensão.

Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes: vômitos

Raros: Náuseas, obstipação, boca seca.

Muito raros: pancreatite.

Afeções hepatobiliares:

Em caso de insuficiência hepática, existe a possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática (ver "Contraindicações" e "Advertências e precauções especiais de utilização").

Muito raros: função hepática anormal.

Doenças renais e urinárias:

Muito raros: insuficiência renal.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: disfunção erétil

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, em indivíduos com predisposição a reações alérgicas e asmáticas.

Frequentes: exantemas maculopapulares.

Pouco frequentes: púrpura.

Muito raros: edema angioneurótico e/ou urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson.

Desconhecidos: possível agravamento de lúpus eritematoso disseminado agudo preexistente.

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade (ver secção 4.8).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: hipocaliemia (ver secção 4.4).

Pouco frequentes: hiponatremia (ver secção 4.4).

Raros: hipocloremia, hipomagnesemia.

Muito raros: hipercalcémia.

A perda concomitante de iões de cloreto pode originar alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e o grau deste efeito são ligeiros.

O aumento dos níveis plasmáticos do ácido úrico e da glicose sanguínea durante o tratamento: em doentes com gota ou diabetes deve ponderar-se cuidadosamente a adequabilidade destes diuréticos.

Descrição das reações adversas seleccionadas

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

- Indapamida 1.5mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos doentes e <3,2 mmol/l em 4% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2.5 mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos doentes e <3,2 mmol/l em 10% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A indapamida não mostrou toxicidade até 40 mg, ou seja, 27 vezes a dose terapêutica. Os sinais de intoxicação aguda manifestam-se sobretudo por distúrbios hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipocaliémia). Clinicamente, possibilidade de náuseas, vômitos, hipotensão arterial, câibras, vertigens, sonolência, estados confusionais, poliúria ou oligúria com possibilidade de anúria (por hipovolémia).

As primeiras medidas consistem em eliminar rapidamente a(s) substância(s) ingerida(s), por lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado, seguido do restabelecimento do equilíbrio hidroelectrolítico num centro especializado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.1.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos, código ATC: C03BA11

A indapamida é um derivado sulfonamídico com anel indólico, farmacologicamente relacionada aos diuréticos tiazídicos, a qual atua inibindo a reabsorção de sódio ao nível do segmento cortical de diluição. Aumenta a excreção urinária de sódio e de cloro e, em menor grau, a excreção do potássio e do magnésio, aumentando deste modo a diurese e exercendo uma ação anti-hipertensiva.

Os estudos de fase II e III mostraram, em monoterapia, um efeito anti-hipertensivo que se prolongou por 24 h e que apareceu em doses nas quais o efeito diurético foi de intensidade moderada.

A atividade anti-hipertensiva da indapamida está relacionada com uma melhoria do funcionamento arterial e uma diminuição da resistência periférica total e arteriolar. A indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Os diuréticos tiazídicos e relacionados apresentam um efeito terapêutico máximo até uma certa dose, enquanto que os efeitos indesejáveis continuam a aumentar. A dose não deve ser aumentada se o tratamento for ineficaz.

Também foi demonstrado, em doentes hipertensos a curto, médio e longo prazo, que a indapamida: não interfere com o metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL; não interfere com o metabolismo glucídico, mesmo em doentes hipertensos diabéticos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A indapamida 1,5 mg apresenta-se na forma de libertação prolongada baseada no sistema matricial no qual a substância ativa é dispersa num suporte que permite a libertação lenta da indapamida.

Absorção

A fração libertada de indapamida é rapidamente e totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal.

A ingestão de alimentos aumenta ligeiramente a velocidade de absorção mas não tem influência sobre a quantidade de fármaco absorvido.

Após administração única o pico plasmático é atingido cerca de 12 h após a toma, a administração repetida reduz a variação dos níveis plasmáticos entre 2 tomas. Existe uma variabilidade intra-individual.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de 79%.

A semi-vida de eliminação é de 14 a 24 h (em média 18 h).

O estado estacionário é atingido após 7 dias.

As administrações repetidas não provocam acumulação.

Metabolismo

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

População de risco

Os parâmetros farmacocinéticos não são modificados em insuficientes renais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As doses mais elevadas administradas por via oral em diferentes espécies animais (40 a 8000 vezes a dose terapêutica) mostraram uma exacerbação das propriedades diuréticas da indapamida. Durante os estudos de toxicidade aguda com indapamida administrada por via IV ou IP, os principais sintomas de intoxicação estão relacionados com a atividade farmacológica da indapamida, isto é, bradipneia e vasodilatação periférica. A indapamida demonstrou não possuir propriedades mutagênicas nem carcinogênicas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Lactose monohidratada,
Carbómero,
Hidroxipropilcelulose,
Estearato de magnésio,
Sílica coloidal anidra,
Talco.

Revestimento do comprimido:

Opadry II rosa (33G24509) - hipromelose 6cP, dióxido de titânio E171, lactose mono-hidratada, macrogol 3000, triacetina, óxido de ferro amarelo E172, óxido de ferro vermelho E172, óxido de ferro negro E172.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/PVDC/Alu.

Embalagens com 14 comprimidos de libertação prolongada (1 blister de 14 comprimidos), 28 comprimidos de libertação prolongada (2 blisters de 14 comprimidos) e 56 comprimidos de libertação prolongada (4 blisters de 14 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira
2710-089 Sintra

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5155627 – 14 comprimidos de libertação prolongada, 1,5 mg, blister de PVC/PVDC/Alu.

N.º de registo: 5126313 – 28 comprimidos de libertação prolongada, 1,5 mg, blister de PVC/PVDC/Alu.

N.º de registo: 5126321 – 56 comprimidos de libertação prolongada, 1,5 mg, blister de PVC/PVDC/Alu.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO