

INDAFIX

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

1,5 mg

## **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

### **INDAFIX**

indapamida 1,5mg

### **APRESENTAÇÕES:**

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.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de INDAFIX (indapamida) contém:

indapamida (DCB 04875)..... 1,50 mg

excipientes q.s.p ..... 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, álcool polivinílico, macrogol e água purificada.

### **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 INDAFIX 1,5mg, um segundo monitoramento por MAPA foi realizado por 32 horas após a última administração de INDAFIX 1,5mg 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 INDAFIX 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.

Referência Bibliográfica: 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

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, INDAFIX teve a maior redução de pressão arterial sistólica. As classes terapêuticas avaliadas apresentaram um efeito de magnitude similar na pressão arterial diastólica.

INDAFIX 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.

Referência Bibliográfica: 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

Estudo randomizado, com 3845 pacientes com 80 anos ou mais e com uma pressão arterial sistólica sustentada em 160mmHg ou mais, avaliou a administração de tratamento com INDAFIX ou placebo.

Após dois anos de tratamento, a pressão arterial enquanto sentado foi 15,0/6,1mmHg menor no grupo de tratamento ativo do que no grupo placebo. Em uma análise ITT (Intention to Treat) o grupo tratado com

INDAFIX apresentou uma redução de 30% da taxa de IAM (infarto agudo do miocárdio) (95% de intervalo de confiança [CI], -1 a 51; P = 0,06); uma redução de 39% da mortalidade por IAM (95 % CI, 1 a 62; P = 0,05) ; uma redução de 20% da mortalidade por qualquer causa (95% CI, 4-35; P = 0,02) ; uma redução de 23% da mortalidade por causa cardiovascular (95% CI, -1 a 40; P=,06); e uma redução de 64% na incidência de falência cardíaca (95% CI, 42- 8; P< 0,001). No grupo de tratamento com INDAFIX foram relatados menos efeitos adversos (358,vs.448 no grupo placebo; P = 0,001).

Referência Bibliográfica: 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:

A indapamida é uma 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. Sua ação anti-hipertensiva ocorre em doses onde suas propriedades diuréticas são mínimas. Além disso, esse efeito anti-hipertensivo tem sido demonstrado em pacientes hipertensos sem função renal.

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 melhoria do tônus arterial e uma diminuição das resistências periféricas totais e arteriolas.

O mecanismo de ação vascular da indapamida está relacionado à:

- Redução na contratilidade do músculo liso vascular em associação com uma modificação nos mecanismos de troca iônica transmembrana, especialmente em relação ao cálcio;
- Estímulo da síntese de prostaglandina PGE2 e de prostaciclina PGI2, vasodilatador e antiplaquetário.

A indapamida reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

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

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

Os diuréticos tiazídicos possuem um efeito terapêutico em platô acima de uma determinada dose, enquanto que os efeitos adversos continuam a aumentar. Assim sendo, se o tratamento não apresentar os resultados esperados, não se deve aumentar a dose.

#### Propriedades farmacocinéticas:

INDAFIX (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 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 continuidade na administração do produto, reduz a variação das concentrações sanguíneas entre duas tomadas. Existe variabilidade intraindividual.

Distribuição:

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é superior a 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 aumenta as concentrações plasmáticas no estado estável (platô) se comparada com uma administração única, no entanto, o platô permanece estável com o passar do tempo, indicando que não ocorre acúmulo.

Eliminação:

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

Insuficiência renal:

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 intraperitoneal de indapamida, são relacionados com a atividade farmacológica da indapamida (bradipnéia e vasodilatação periférica). Os testes de mutagenicidade e carcinogenicidade da indapamida foram negativos.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

- Hipersensibilidade a indapamida, outras sulfonamidas ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Insuficiência renal grave;
- Encefalopatia hepática ou insuficiência hepática grave;
- Hipocalemia (níveis baixos de potássio no sangue).

Em geral, este medicamento não deve ser prescrito em associação com lítio e fármacos antiarrítmicos causadores de “torsades de pointes” (vide item 6).

**Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.**

**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 encefalopatia hepática, particularmente em eventos de desequilíbrio eletrolítico. 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 no 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 fotossensibilidade foram reportados com tiazídicos e diuréticos tiazídicos relacionados (vide item 9). 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 a raios UVA artificiais.

Condução de veículos e operação 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 utilização de máquinas podem estar diminuídas.

**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:

- Natremia: deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento e depois em intervalos regulares. Todo tratamento diurético pode provocar uma hiponatremia e algumas vezes 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 (vide item 9 e 10).

- Calemia: a depleção de potássio com hipocalemia constitui-se no maior risco dos tiazídicos e diuréticos relacionados. 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, 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 frequente 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 tiazídicos e diuréticos relacionados podem reduzir a excreção urinária do cálcio e ocasionar um aumento pequeno e transitório da calcemia. Uma hipercalcemia verdadeira pode ser causada por um hiperparatireoidismo não diagnosticado previamente. O tratamento deve ser interrompido antes da investigação funcional da paratireóide.

- Glicemia: o monitoramento da glicemia 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 e a dose deve ser ajustada de acordo com os níveis plasmáticos de ácido úrico.

- Função renal e diuréticos: os tiazídicos e diuréticos relacionados 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 creatininemia deve ser ajustada em função da idade, do peso e do sexo 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, resultando num aumento das concentrações plasmáticas de uréia 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.

- Associações com anti-hipertensivos: a dose deve ser reduzida nos casos de associação com outro agente anti-hipertensivo, ao menos no início.

Gravidez:

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

**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:

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

Desportistas:

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

**Este medicamento pode causar doping.**

## 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”:

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

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

- Alguns antipsicóticos: Fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), Benzamidas (amisulpirida, sulpirida, sultopirida, tiapirida), Butirofenonas (droperidol, haloperidol), outros (bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloracina, moxifloxacina, vincamina IV).

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 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 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 (via IV), glicó e mineralocorticóides (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.

Monitorar a pressão arterial, hidratar o paciente, monitorar a função renal no início do tratamento e ajustar a posologia do anti-hipertensivo, se necessário.

- **Digitálicos**

Hipocalemia que favorece os efeitos tóxicos dos digitálicos.

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

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- **Diuréticos hipercalémiantes** (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 e no diabético).

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 risco de hipotensão ortostática aumentados (efeito aditivo).

- **Sais de cálcio:**

Risco de hipercalcemia pela redução da eliminação urinária do 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**

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

INDAFIX (indapamida) deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:**

INDAFIX (indapamida) é apresentado sob a forma de 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 itens 4 e 5)

Em casos de insuficiência renal severa (o clearance creatinina abaixo 30ml/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 item 5)

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

Pacientes com debilidade hepática (vide itens 4 e 5)

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 a falta de dados em segurança e eficácia.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. 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;

Reações comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ):

Afecções cutâneas (reações de hipersensibilidade, essencialmente dermatológicas (erupções cutâneas), nos pacientes predispostos às manifestações alérgicas e asmáticas): exantema maculopapular.

Reações incomuns ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ):

- Afecções cutâneas (reações de hipersensibilidade, essencialmente dermatológicas, nos pacientes predispostos às manifestações alérgicas e asmáticas): púrpura
- Alterações gastrointestinais: vômito

Reações raras ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ):

- Alterações no sistema nervoso: vertigem, fadiga, dor de cabeça e parestesia;
- Alterações gastro-intestinais: náusea, constipação e secura na boca.

Reações muito raras ( $<1/10.000$ ):

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia aplástica e anemia hemolítica;
- Alterações cardíacas: arritmia e hipotensão;
- Alterações gastrointestinais: pancreatite;
- Alterações hepato-biliares: alteração na função hepática;
- Alteração renal: insuficiência renal;
- Alterações cutâneas (reações de hipersensibilidade, essencialmente dermatológicas (erupções cutâneas), nos pacientes predispostos às manifestações alérgicas e asmáticas): edema angioneurótico e/ou urticária, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Steven Johnson.

Reações desconhecidas (não podem ser estimadas com os dados disponíveis)

- Alterações no sistema nervoso: síncope;
- Alterações hepato-biliares: hepatite, possibilidade de surgimento de encefalopatia hepática em casos de insuficiência hepática (ver itens 4 e 5);
- Afecções cutâneas (Reações de hipersensibilidade, essencialmente dermatológicas (erupções cutâneas), nos pacientes predispostos às manifestações alérgicas e asmáticas): possibilidade de agravamento de um lúpus eritematoso pré-existente;
- Alterações hepato-biliares: no caso de insuficiência hepática, pode ocorrer encefalopatia hepática;
- Alterações cardíacas: torsades de pointes (potencialmente fatal) (ver itens 5 e 6).

Casos de reações de fotossensibilidade foram reportados (ver item 5).

Investigações:

Reações desconhecidas

- Intervalo QT prolongado (ver item 5 e 6);
- Aumento da glicose e aumento de ácido úrico no sangue durante o tratamento; a prescrição destes diuréticos devem ser cuidadosamente avaliada em pacientes com gota ou diabetes;
- Elevação das enzimas hepáticas.

Efeitos nos parâmetros laboratoriais- Alterações no metabolismo e nutrição

- Durante os estudos clínicos, foi observada uma redução da 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 0,23 mmol/L.

- Muito raramente – Hipercalemia.

- Desconhecido:

Depleção de potássio com hipocalemia, particularmente grave em determinados grupos de risco (ver item 5)

- 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.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **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, hipocalemia).

Clinicamente, existe a possibilidade de ocorrência de náusea, vômito, hipotensão, cólica, vertigem, sonolência, confusão mental, 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 ativo, 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 sobre como proceder.**

### **DIZERES LEGAIS:**

Reg. MS: nº 1.3569.0648

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay / Hortolândia - SP

CEP: 13.186-901- CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Fabricado por: EMS S/A

Hortolândia – SP

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

SAC: 0800 – 191222

[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)



**Histórico de alteração para a bula**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2013	07/06/2013	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.  Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.