

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Indapamidă SR Gemax 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține indapamidă 1,5 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 144,22 mg pe comprimat cu eliberare prelungită

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Un comprimat la 24 de ore, preferabil dimineața, înghițit întreg cu apă și fără a fi mestecat.

La doze mai mari efectul antihipertensiv al indapamidei nu este crescut, dar efectul saluretic crește.

##### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4)*

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

Tiazidele și diureticele înrudite au eficacitate maximă numai când funcția renală este normală sau doar ușor afectată.

##### *Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)*

În caz de insuficiență hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

##### *Vârstnici (vezi pct. 4.4)*

La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu indapamidă în cazul în care funcția renală este normală sau doar ușor alterată.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Indapamidă SR Gemax la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la indapamidă, alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală severă.
- Encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă.
- Hipokaliemie.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Atenționări speciale

În caz de insuficiență hepatică, diureticele înrudite cu tiazidele pot determina, în special în caz de dezechilibru electrolitic, encefalopatie hepatică care poate evolua către comă hepatică. Dacă acesta apare, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

#### *Fotosensibilizare*

Au fost raportate cazuri de apariție a reacțiilor de fotosensibilitate legate de tratamentul cu diuretice tiazidice sau cu substanțe înrudite cu acestea (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului, acesta trebuie întrerupt. Dacă este absolut necesară reluarea tratamentului cu indapamidă, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiațiile ultraviolete artificiale (UVA).

#### Precauții speciale pentru utilizare

##### **- Echilibrul hidro-electrolitic**

###### • *Natremie*

Aceasta trebuie măsurată înaintea inițierii tratamentului, apoi la intervale periodice. Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Scăderea concentrației plasmatică de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, ca urmare, este esențială monitorizarea la intervale periodice și chiar mai frecventă în cazul pacienților vârstnici și cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9). Hiponatremia asociată cu hipovolemie poate duce la deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și amploarea acestui efect sunt scăzute.

###### • *Kaliemie*

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este unul din riscurile majore ale tratamentului cu diuretice tiazidice și înrudite cu acestea. Hipokaliemia poate determina tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză, în principal în contextul hipokaliemiei severe. Riscul de instalare a hipokaliemiei (<3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe populaționale cu risc crescut, *adică* pacienții vârstnici, subnutriți și/sau tratați cu mai multe medicamente, pacienții cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienții coronarieni și cei cu insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a digitalicelor și riscul de apariție a aritmiilor.

Persoanele cu interval QT prelungit prezintă, de asemenea, risc de apariție a aritmiilor, indiferent dacă originea acestuia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum și bradicardia, sunt factori predispozanți pentru debutul unor aritmii severe, în special ventriculare, de tipul *torsadei vârfurilor*, potențial letală.

În toate cazurile de mai sus este necesară o monitorizare mai frecventă a kaliemiei. Primul control al concentrației plasmatică de potasiu trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului.

În caz de hipokaliemie, se recomandă corectarea acesteia. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

- *Magneziemie*

S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite cu acestea, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

- *Calcemie*

Diureticele tiazidice și cele înrudite pot diminua excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Hipercalcemia manifestă se poate datora preexistenței unui hiperparatiroidism nedignosticat.

Tratamentul trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

- *Glicemie*

La pacienții cu diabet zaharat, monitorizarea glicemiei are importanță majoră, în special în prezența hipokaliemiei.

- *Acid uric*

La pacienții cu hiperuricemie, poate crește frecvența crizelor de gută.

- *Funcția renală și diureticele*

Diureticele tiazidice și înrudite au eficacitate maximă numai când funcția renală este normală sau doar ușor afectată (creatininemia sub 25 mg/l, adică 220 μmol/l pentru un adult). La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie corectate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și de sodiu indusă de inițierea tratamentului diuretic, determină o reducere a filtrării glomerulare. Aceasta poate duce la creșteri ale concentrațiilor plasmatică de uree și creatinină. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are nicio consecință la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

- *Sportivi*

Sportivii trebuie atenționați asupra faptului că acest medicament conține o substanță activă care poate pozitivă testele anti-doping.

*Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom acut secundar cu unghi închis*

Medicamentele care conțin sulfonamide sau derivați de sulfoniluree pot cauza o reacție idiosincronică care duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ scăderea acuității vizuale cu debut acut sau dureri oculare și apar de obicei în decurs de câteva ore până la săptămâni de la inițierea administrării medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul inițial constă în oprirea administrării medicamentului cât mai repede posibil. Poate fi necesar un tratament medicamentos prompt sau o intervenție chirurgicală dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Antecedentele de alergii la sulfonamide sau la penicilină sunt factori de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis.

*Excipienți*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Asocieri nerecomandate

#### Litiu

Asocierea indapamidei cu litiu determină creșterea concentrației plasmatică de litiu cu semne de supradozaj, ca în cazul unui regim desodat (scade excreția urinară de litiu). Cu toate acestea, dacă este necesară utilizarea diureticelor, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozelor.

## Asocieri care necesită precauții la utilizare

Medicamente care pot determina torsada vârfurilor

- antiaritmice din clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice din clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu)
- unele antipsihotice:
  - neuroleptice fenotiazinice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină)
  - benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă)
  - butirofenone (droperidol, haloperidol)
  - alte antipsihotice (pimozidă)
- alte medicamente (bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină i.v. , metadonă, astemizol, terfenadină)

Risc crescut de aritmie ventriculară, în special *torsada vârfurilor* (hipokaliemia este un factor de risc). Trebuie monitorizată și, dacă este necesar, corectată hipokaliemia înainte de a introduce în medicație aceste asocieri. Se recomandă monitorizarea clinică a electroliților plasmatici și a ECG. *În prezența hipokaliemiei, trebuie utilizate medicamente care nu au dezavantajul de a determina torsada vârfurilor.*

## AINS (administrare sistemic), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, doze mari de acid acetilsalicilic ( $\geq 3$ g/zi)

Posibilă reducere a efectului antihipertensiv al indapamidei.

La pacienții deshidratați, există riscul de producere a insuficienței renale acute (scăderea filtrării glomerulare). Se recomandă hidratarea pacientului; se monitorizează funcția renală la începutul tratamentului.

## Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA)

Risc de hipotensiune arterială apărută brusc și/sau insuficiență renală acută când tratamentul cu un inhibitor al ECA este inițiat în prezența unei depleții de sodiu preexistente (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală).

*În cazul pacienților cu hipertensiune arterială, când tratamentul cu diuretice administrat anterior ar fi putut determina depleție de sodiu, este necesară:*

- fie întreruperea administrării diureticului cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu un inhibitor al ECA și dacă este necesar reluarea tratamentului cu un diuretic hipokaliemiant;
- fie administrarea inițială de doze mici de inhibitor al ECA și apoi, creșterea treptată a dozei.

*În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă, se începe tratamentul cu doze foarte mici de inhibitor al ECA, eventual după o reducere a dozei diureticului hipokaliemiant asociat.*

*În toate cazurile, se recomandă monitorizarea funcției renale (creatinină plasmatică) în cursul primelor săptămâni de tratament cu un inhibitor al ECA.*

Alte substanțe care pot determina hipokaliemie (amfotericină B (i.v.), gluco- și mineralocorticoizi (cu administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante)

Risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv).

Se recomandă monitorizarea kaliemiei și corectarea acesteia dacă este nevoie. Aceste măsuri se iau în considerare mai ales în cazul tratamentului digitalic administrat concomitent. Se vor utiliza laxative non-stimulante.

## Baclofen

Efect antihipertensiv crescut.

Pacientul trebuie hidratat; se monitorizează funcția renală la începutul tratamentului.

## Digitalice

Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor.

Se recomandă monitorizarea kaliemiei, a magneziemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

### Alopurinol

Administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

### Asocieri care trebuie luate în considerare

#### Diuretice care economisesc potasiu (amiloridă, spironolactonă, triamteren)

Chiar dacă asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemia sau hiperkaliemia (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.

#### Metformină

Risc crescut de acidoză lactică determinată de metformină, datorită unei posibile insuficiențe renale funcționale asociată cu utilizarea diureticelor și, în special, cu a diureticelor de ansă. Nu se va utiliza metformină când creatinemia depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

#### Substanțe de contrast iodate

În prezența deshidratării determinate de diuretice, crește riscul de insuficiență renală acută, în special când sunt administrate doze mari de substanță de contrast iodată.

Înainte administrării substanței de contrast iodate se recomandă rehidratarea pacientului.

#### Antidepresive asemănătoare imipraminei, neuroleptice

Efect antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

#### Calciu (săruri de calciu)

Risc de hipercalemie determinat de scăderea eliminării urinare a calciului.

#### Ciclosporină, tacrolimus

Risc de creștere a creatininemiei fără altă modificare a concentrației plasmatice de ciclosporină, chiar și în absența depleției hidrice/sodice.

#### Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică)

Scad efectul antihipertensiv al indapamidei (retenție de apă/sodiu datorată corticosteroizilor).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate reduce volumul matern, precum și fluxul sanguin uteroplacentar, ceea ce poate determina ischemie fetoplacentară și întârziere de creștere.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu există date suficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele matern. Poate să apară hipersensibilitate la derivații de sulfonamide și hipokaliemie. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida are o structură foarte asemănătoare cu diureticele tiazidice cu care a fost asociată în ceea ce privește reducerea sau chiar eliminarea lactației în timpul perioadei de alăptare.

Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan, masculi și femele, nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează efecte asupra fertilității la om.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Indapamida nu afectează vigilența, dar pot apărea reacții legate de scăderea tensiunii arteriale, în cazuri individuale, în special la începutul tratamentului sau în cazul asocierii cu un alt medicament antihipertensiv.

În acest caz, capacitatea de a conduce sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt hipokaliemia, reacțiile de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și la erupții maculopapulare.

Următoarele reacții adverse raportate în timpul tratamentului sunt clasificate după următoarea frecvență:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### **Tulburări hematologice și limfatice**

Foarte rare: trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică.

##### **Tulburări metabolice și de nutriție**

Frecvente: Hipokaliemie (vezi pct. 4.4).

Mai puțin frecvente: Hiponatremie (vezi punctul 4.4).

Rare: Hipocloremie, Hipomagneziemie.

Hiponatremie cu hipovolemie, responsabile de deshidratare și de hipotensiunea arterială ortostatică.

Pierderea concomitentă de ioni de clor poate determina alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și severitatea acestei reacții adverse sunt mici.

Foarte rare: hipercalcemie.

Creștere a concentrației plasmatice de acid uric și a glicemiei: oportunitatea utilizării acestor diuretice trebuie atent evaluată la pacienții cu gută sau diabet zaharat.

##### **Tulburări ale sistemului nervos**

Rare: vertij, fatigabilitate, cefalee, parestezie.

Cu frecvență necunoscută: Sincopă.

##### **Tulburări oculare**

Cu frecvență necunoscută: miopie, vedere încetoșată, tulburări de vedere, glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană.

##### **Tulburări cardiace**

Foarte rare: aritmie.

Cu frecvență necunoscută: torsada vârfurilor (cu potențial letal) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

##### **Tulburări vasculare**

Foarte rare: hipotensiune arterială.

##### **Tulburări gastro-intestinale**

Mai puțin frecvente: vărsături.

Rare: greață, constipație, xerostomie.

Foarte rare: pancreatită.

##### **Tulburări hepatobiliare**

Foarte rare: afectare a funcției hepatice.

Cu frecvență necunoscută: posibil debut al encefalopatiei hepatice la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4), hepatită.

#### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Frecvente: reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate maculo-papuloase.

Mai puțin frecvente: purpură.

Foarte rare: edem angioneurotic, urticarie, sindrom Lyell, sindrom Steven-Johnson.

Cu frecvență necunoscută: posibilitatea agravării lupusului eritematos diseminat acut preexistent, reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).

#### **Tulburări renale și ale căilor urinare**

Foarte rare: insuficiență renală.

#### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Cu frecvență necunoscută: spasme musculare, slăbiciune musculară, mialgie, rabdomioliză.

#### **Tulburări ale aparatului genital și sânului**

Mai puțin frecvente: Disfuncție erectilă

#### **Investigații diagnostice**

Cu frecvență necunoscută: prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5), creșterea glicemiei (vezi pct. 4.4), creșterea uricemiei (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor enzimelor hepatice.

#### **Descrierea reacțiilor adverse selectate**

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamidă 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.

- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Indapamida nu a demonstrat toxicitate la doze de până la 40 mg, *adică* de 27 de ori doza terapeutică recomandată. Semnele intoxicației acute se manifestă prin dezechilibre hidro-electrolitice (hiponatremie și hipokaliemie). Clinic, pot surveni greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe musculare, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie posibil până la anurie (prin hipovolemiei).

#### Tratament

Măsurile terapeutice imediate constau în eliminarea rapidă a substanței(lor) ingerate prin lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune activat, urmate de reechilibrare hidro-electrolitică într-un centru specializat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem cardiovascular, diuretice, diuretice cu efect moderat, exclusiv tiazide, sulfonamide, codul ATC: C03BA11

#### Mecanism de acțiune

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indolic, înrudită farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea reabsorbției sodiului în segmentul cortical de diluție.

Indapamida crește excreția urinară de sodiu și clor și, într-o măsură mai mică, excreția de potasiu și magneziu, crescând în acest fel diureza și exercitând o acțiune antihipertensivă.

#### Efecte farmacodinamice

Studiile de fază II și III cu indapamidă administrată în monoterapie au demonstrat un efect antihipertensiv cu durată de 24 ore. Acesta a fost prezent la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate mică.

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este legată de o îmbunătățire a complianței arteriale și de o reducere a rezistenței arteriolare și periferice totale.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

După o anumită doză diureticele tiazidice și înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, în timp ce reacțiile adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficient, doza nu trebuie crescută.

De asemenea, s-a arătat că la pacienții cu hipertensiune arterială, tratamentul pe termen scurt, mediu și lung cu indapamidă:

- nu interferă cu metabolismul lipidic: trigliceridele, LDL-colesterolul și HDL-cloesterolul;
- nu interferă cu metabolismul carbohidraților, nici chiar în cazul pacienților diabetici hipertensivi.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Indapamidă SR Gemax se prezintă într-o formă farmaceutică cu eliberare prelungită bazată pe o matrice în care este dispersată substanța activă astfel încât să permită eliberarea susținută a indapamidei.

#### Absorbție

Cantitatea de indapamidă eliberată este absorbită rapid și în totalitate la nivelul tractului gastro-intestinal.

Alimentele cresc ușor viteza de absorbție dar nu influențează cantitatea de medicament absorbită.

Concentrația plasmatică maximă după administrare unei doze unice se atinge la aproximativ 12 ore de la ingestie, administrarea repetată limitând variațiile concentrațiilor plasmatice între 2 prize.

Există variabilitate intra-individuală.

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a indapamidei este de 79%.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 14-24 ore (cu o medie de 18 ore).

Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 7 zile.

Administrarea repetată nu determină acumularea medicamentului.

#### Metabolizare

Eliminarea este, în principal, urinară (70% din doză) și fecală (22%) sub formă de metaboliți inactivi.

#### Pacienți cu grad mare de risc

La pacienții cu insuficiență renală parametrii farmacocinetici nu sunt modificați.



### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Cele mai mari doze administrate pe cale orală la diferite specii de animale (de 40 până la 8000 ori mai mari decât doza terapeutică) au evidențiat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. Principalele simptome ale intoxicației în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, *adică* bradipnee și vasodilatație periferică.

Testele de mutagenitate și carcinogenitate efectuate pentru indapamidă au avut rezultate negative. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au demonstrat embriotoxicitate sau teratogenitate.

Fertilitatea nu este afectată la șobolan, masculi sau femele.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat

Hipromeloză (K100MCR)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### Film:

Hipromeloză 6 cps

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gemax Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15, Nové Město, 110 00 Praga 1, Republica Cehă

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12412/2019/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.