

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Indapamidă Atb 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 139,500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 8,2 mm .

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se administrează un comprimat la 24 ore, preferabil dimineața.

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

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 alterată.

Pacienți cu 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 clearance-ului de creatinină trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Indapamidă Atb în cazul în care funcția renală este normală sau doar ușor alterată.

Copii și adolescenți:

Indapamida nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatul trebuie înghițit întreg cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă), indiferent de orarul meselor.

Comprimatele nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

4.3 Contraindicații

-Hipersensibilitate la indapamidă, la 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 tiazidice și substanțele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă aceasta apare, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

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 oprit. Dacă este absolut necesară reluarea tratamentului cu indapamidă, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiațiile ultraviolete.

Precauții speciale pentru utilizare

Echilibrul hidro-electrolitic:

• Natremia:

Natremia trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului, apoi la intervale de timp regulate. Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Scăderea concentrației plasmatice de sodiu poate fi inițial asimptomatică, prin urmare este esențială monitorizarea la intervale de timp regulate, chiar mai frecventă în cazul pacienților vârstnici și cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9).

• Kaliemia:

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este unul din riscurile majore ale tratamentului cu diuretice tiazidice și înrudite cu acestea. Riscul de instalare a hipokaliemiei (<3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe populaționale cu risc crescut (pacienți vârstnici, subnutriți și/sau tratați cu mai multe medicamente, pacienți cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienți coronarieni și cei cu insuficiență cardiacă). În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a digitalicelor și riscul de apariție a aritmiilor.

De asemenea, pacienții care prezintă pe electrocardiogramă (ECG) prelungirea intervalului QT, congenitală sau iatrogenă, prezintă risc de apariție a hipokaliemiei. 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 monitorizarea mai frecventă a concentrației plasmatice de potasiu. Primul control al concentrației plasmatice de potasiu trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului.

În caz de hipokaliemie, se recomandă corectarea acesteia.

• **Calcemia:**

Diureticele tiazidice și cele înrudite pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a concentrației plasmatice de calciu. Hipercalcemia manifestă poate fi cauzată de preexistența unui hiperparatiroidism nedagnosticat. Tratamentul cu indapamidă trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

Glicemia:

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

Acidul uric:

La pacienții cu hiperuricemie, poate crește frecvența crizelor de gută. Se recomandă ajustarea dozelor în funcție de concentrația plasmatică a acidului uric.

Funcția renală și diureticele:

Diureticele tiazidice și substanțele înrudite au eficacitate maximă numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia sub 25 mg/l, și anume 220 μmol/l pentru un adult). La pacienții vârstnici, valorile clearance-ului de creatinină trebuie corectate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și de sodiu indusă de inițierea tratamentului diuretic, determină scăderea filtrării glomerulare. Aceasta poate conduce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice 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:

Este necesară prudență la sportivi deoarece acest medicament conține o substanță activă care poate induce pozitivarea testelor anti-doping.

Indapamidă Atb conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) 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 plasmatice de litiu cu semne de supradozaj, ca în cazul unui regim desodat (scade excreția urinară de litiu). Cu toate acestea, dacă este necesară utilizarea unui diuretic, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozelor.

Diuretice:

Nu este recomandată administrarea concomitentă de indapamidă cu diuretice care pot determina hipokaliemie (bumetanidă, furosemid, piretanidă, tiazide și xipamidă).

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),
- unele antipsihotice:
 - neuroleptice fenotiazinice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină)
 - benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă)
 - butirofenone (droperidol, haloperidol)

- alte medicamente: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată intravenos, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină administrată intravenos.

În cazul asocierii indapamidei cu aceste medicamente există un risc crescut de aritmie ventriculară, în special torsada vârfulor (hipokaliemia este un factor de risc). Se monitorizează și se corectează hipokaliemia, dacă este necesar, 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 determină torsada vârfulor.

AINS (administrare sistemic), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, doze mari de acid salicilic (≥ 3g/zi):

Posibilă reducere a efectului antihipertensiv al indapamidei.

La pacienții deshidratați, există riscul de producere a insuficienței renale acute (scade filtrarea glomerulară). 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 atunci când tratamentul cu 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, atunci când tratamentul cu diuretice administrat anterior a determinat depleție de sodiu, este necesară:

- fie oprirea administrării diureticului cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu 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 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 (intravenos), gluco- și mineralocorticoizi (administrare sistemic), tetracosactid, 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-iritative.

Baclofen:

Creșterea efectului antihipertensiv.

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

Digitalice:

Hipokaliemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor.

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

Asocieri care trebuie luate în considerare

Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren):

Chiar dacă asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (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, din cauza unei posibile insuficiențe renale funcționale asociată cu utilizarea diureticelor și în special cu a diureticelor de ansă.

Nu se va utiliza metformină atunci când creatininemia depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și

12 mg/l (110 μ mol/l) la femei.

Substanțe de contrast iodate:

În cazul prezenței deshidratării determinate de diuretice, crește riscul de insuficiență renală acută, în special când sunt administrate doze mari de substanță de contrast iodată. Înaintea 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 hipercalcemie determinat de scăderea eliminării urinare de calciu.

Ciclosporina, tacrolimus:

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

Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică):

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Administrarea diureticelor trebuie evitată la femeile gravide și nu trebuie utilizate niciodată pentru a trata edemele fiziologice apărute în timpul sarcinii.

Diureticele pot determina ischemie feto-placentară cu risc de afectare a dezvoltării fătului.

Alăptarea

Nu este recomandată alăptarea în cursul tratamentului (indapamida se excretă în laptele matern).

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

Indapamida are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Indapamida nu afectează vigilența.

Cu toate acestea, în cazuri individuale hipotensiunea arterială poate influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, în special la începutul tratamentului sau în cazul asocierii cu un alt medicament antihipertensiv.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse privind parametrii clinici sau de laborator sunt dependente de doză.

Diureticele tiazidice și substanțele înrudite, incluzând indapamida, pot determina următoarele reacții adverse clasificate în funcție de 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 ale sistemului nervos

Rare: vertij, fatigabilitate, cefalee, paretezii.

Cu frecvență necunoscută: sincope (posibil legate de hipokaliemie)

Tulburări oculare:

Cu frecvență necunoscută: miopie, vedere încețoșată, tulburări de vedere.

Tulburări cardiace

Foarte rare: aritmie, hipotensiune arterială.

Cu frecvență necunoscută: torsada vârfulilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4. și 4.5.)

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: vărsături.

Rare: greață, constipație, xerostomie.

Foarte rare: pancreatită.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: insuficiență renală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: afectarea funcției hepatice

Cu frecvență necunoscută: în caz de insuficiență hepatică există posibilitatea instalării encefalopatiei hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4); hepatită, valori crescute ale enzimelor hepatice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Reacții de hipersensibilitate, în cea mai mare parte dermatologice la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii maculo-papuloase

Mai puțin frecvente: purpură

Foarte rare: angioedem, urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens- Johnson

Cu frecvență necunoscută: posibilitatea agravării Lupusului Eritematos Sistemice preexistent.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice:

În timpul studiilor clinice, hipokaliemia (concentrația plasmatică a potasiului $\leq 3,4$ mmol/l) a fost observată la 10% din pacienții studiați și o concentrație plasmatică a potasiului $< 3,2$ mmol/l a fost observată la 4% din pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice de potasiu a fost de 0,23 mmol/l.

Foarte rare: hipercalcemie

Cu frecvență necunoscută:

- Depleția de potasiu cu hipokaliemie, poate fi gravă în special la anumite categorii de populație cu grad mare de risc (vezi punctul 4.4).
- 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.
- Creșterea concentrației plasmatice de acid uric și a glicemiei: oportunitatea utilizării acestor diuretice trebuie atent evaluată la pacienții cu gută sau diabet zaharat.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Indapamida nu a demonstrat toxicitate la doze de până la 40 mg, adică de 27 ori doza terapeutică recomandată. Semnele intoxicației acute se manifestă prin dezechilibre hidro-electrolitice (hiponatremie și hipokaliemie).

Simptome:

Clinic pot surveni greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe musculare, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie posibil până la anurie (prin hipovolemie).

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: diuretice cu efect moderat, exclusiv tiazide, sulfonamide, codul ATC: C03BA11.

Mecanism de acțiune

Indapamida este un derivat sulfonamidic 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, în mai mică măsură, excreția de potasiu și magneziu, crescând în acest fel diureza și exercitând o acțiune antihipertensivă.

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

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este legată de îmbunătățirea complianței arteriale și de reducerea 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 eficace, doza nu trebuie crescută.

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

- nu interferează cu metabolismul lipidic: trigliceridele, LDL-colesterolul și HDL-colesterolul
- nu interferează cu metabolismul glucidic, nici măcar la pacienții diabetici hipertensivi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Indapamidă Atb se prezintă sub 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 în doză unică se atinge la aproximativ 12 ore de la ingestie, administrarea repetată limitând variațiile concentrațiilor plasmaticice între 2 prize. Există variabilitate intra-individuală.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmaticice 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

Indapamida se metabolizează hepatic.

Eliminare

Eliminarea este în principal urinară (70% din doză) și prin materii fecale (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 oral la diverse specii de animale (de 40 - 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, și anume bradipnee și vasodilatație periferică.

Testele de mutagenitate și carcinogenitate efectuate pentru indapamidă au avut rezultate negative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Copovidonă
Hipromeloză 15000 cps
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Opadry II White 03N280000

Hipromeloză 6 cP
Dioxid de titan (E 171)
Glicerol
Macrogol/PEG 6000
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13264/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2020

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