

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Indapamidă Slavia 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți: fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză monohidrat 135,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare albă cu diametrul de 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Doza zilnică recomandată este de 1,5 mg indapamidă (1 comprimat cu eliberare prelungită Indapamidă Slavia 1,5 mg), de preferat dimineața.

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

Comprimatele cu eliberare prelungită trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar de apă). Comprimatul nu trebuie mestecat.

#### Insuficiența renală (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Este contraindicată administrarea indapamidei la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Tiazidele și diureticele înrudite sunt pe deplin eficiente numai în cazul unei funcții renale normale sau doar ușor alterate.

#### Insuficiența hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Este contraindicată administrarea indapamidei la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

#### Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.4)

Nu există modificări semnificative ale farmacocineticii indapamidei la vârstnici. Cu toate acestea la vârstnici, valoarea creatininemiei se adaptează în funcție de vârsta, masa corporală și sexul

pacientului. Pacienții vârstnici pot primi tratament cu Indapamidă Slavia 1,5 mg numai dacă prezintă o funcție renală normală sau doar ușor alterată.

#### Copii și adolescenți

În absența datelor suficiente cu privire la eficacitatea și siguranța administrării acestui tratament la copii și adolescenți, acest medicament nu trebuie administrat la această categorie de pacienți.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la indapamidă, la alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții produsului.

Insuficiență renală severă.

Encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă.

Hipopotasemie.

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

##### Atenționări speciale:

La pacienții cu insuficiență hepatică, diureticele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă aceasta apare, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilizare:

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate asociată administrării de tiazide sau diuretice înrudite. Dacă apare o reacție de fotosensibilitate în timpul tratamentului, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă este considerată necesară reluarea administrării indapamidei, se recomandă protejarea părților corpului expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Excipienți:

Deoarece produsul 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.

##### Precauții speciale pentru utilizare:

- Echilibru hidroelectrolitic:

- Natremie:

Concentrația plasmatică a sodiului trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului, apoi la intervale de timp regulate. Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe grave. Scăderea concentrației plasmatică a sodiului poate fi inițial asimptomatică, de aceea monitorizarea periodică, chiar mai frecventă în cazul pacienților vârstnici sau cu ciroză hepatică, este obligatorie (vezi pct. 4.8. și 4.9.).

- Potasemie:

Depleția de potasiu cu hipopotasemie este unul din riscurile majore ale tratamentului cu tiazide și diuretice înrudite cu acestea. Riscul de instalare a hipopotasemiei (<3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe de pacienți cu risc crescut, cum ar fi pacienții vârstnici și/sau subnutriți și/sau tratați cu mai multe medicamente, pacienții cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienții coronarieni și cei cu insuficiență cardiacă. Hipopotasemia crește toxicitatea cardiacă a digitalicelor, precum și riscul de apariție a tulburărilor de ritm cardiac.

Pacienții care prezintă pe electrocardiogramă (EKG) un interval QT lung, congenital sau iatrogen, prezintă, de asemenea, risc de apariție a tulburărilor de ritm cardiac. Hipopotasemia, precum și bradicardia, sunt factori favorizanți pentru apariția tulburărilor de ritm severe, în special torsada vârfurilor, potențial fatală.

În toate cazurile de mai sus este necesară monitorizarea mai frecventă a potasemiei. Primul control al concentrației plasmatică a potasiului trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului.

În caz de hipopotasemie, se impune corectarea acesteia.

- **Calcemie:**

Tiazidele și diureticele înrudite pot să scadă excreția urinară de calciu și pot determina creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Hipercalcemia manifestă se poate datora preexistenței unui hiperparatiroidism nedagnosticat. Tratamentul trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

- **Glicemie:**

La pacienții cu diabet zaharat, este importantă monitorizarea glicemiei, în special în prezența hipopotasemiei.

- **Acid uric:**

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

- **Funcția renală și diureticele:**

Tiazidele și diureticele înrudite au eficacitate maximă doar când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemie  $\leq 25$  mg/l, respectiv  $220 \mu\text{mol/l}$  pentru un adult). La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie corectate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și sodiu indusă de inițierea tratamentului diuretic, determină scăderea filtrării glomerulare și creșterea concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

- **Sportivi:**

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

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

Asocieri contraindicate:

**Litiu:**

Creșterea litemiei cu semne de supradozaj, ca și în cazul unui regim desodat (scade excreția urinară de litiu). Dacă totuși este necesară administrarea diureticelor la pacienți tratați cu litiu, se impune monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozelor.

Asocieri care necesită precauție:

**Medicamente care pot determina torsada vârfurilor:**

- Antiaritmice din clasa Ia (quinidina, hidrochinidină, disopiramidă);
- Antiaritmice din clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă);
- Anumite antipsihotice: fenotiazine (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol);
- Altele: astemizol, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicină iv, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, sultopridă, terfenadină, vincamină iv.

Creșterea riscului de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor (hipopotasemia, este un factor de risc).

Potasemia trebuie monitorizată și corectată, dacă este necesar, înainte de a introduce în medicație aceste asocieri. Trebuie monitorizate, de asemenea, starea clinică, electroliții plasmatici și ECG-ul.

În prezența hipopotasemiei, trebuie utilizate medicamente care nu determină torsada vârfurilor.

**Antiinflamatoare nesteroidiene AINS (sistemic), inclusiv inhibitori selectivi de COX-2 sau salicilați în doze mari (> 3 g/zi):**

Posibilă reducere a efectului antihipertensiv al indapamidei.

De asemenea, la pacienții deshidratați, asocierea indapamidei cu AINS poate determina insuficiență renală acută (prin scăderea filtrării glomerulare). Se recomandă hidratarea pacientului; se monitorizează funcția renală la începutul tratamentului.

**Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA):**

Risc de hipotensiune arterială apărută brusc și/sau insuficiență renală acută, dacă se începe tratamentul cu un IECA 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 diuretic anterior a provocat apariția unei depleții de sodiu, este necesară:

- fie întreruperea tratamentului diuretic cu 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu IECA și dacă este necesar reluarea tratamentului cu un diuretic hipokalemiant
- fie administrarea inițială de doze mici de IECA și apoi creșterea treptată a dozei

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă, trebuie început tratamentul cu doze foarte scăzute de IECA, eventual după reducerea dozei de diuretic hipokalemiant asociat.

În toate cazurile, trebuie monitorizată funcția renală (determinarea creatininemiei) în decursul primelor săptămâni de tratament cu un IECA.

**Alte medicamente care determină hipopotasemie, amfotericină B (i.v.), gluco- și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante:**

Risc crescut hipopotasemie prin efect aditiv. Se recomandă monitorizarea potasemiei și corectarea acesteia. Aceste măsuri se iau în considerare mai ales în cazul tratamentului digitalic concomitent.

Se recomandă administrarea altor tipuri de laxative.

**Baclofen:**

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

**Digitalice:**

Hipopotasemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. La acești pacienți se recomandă monitorizarea potasemiei, EKG-ului și dacă este necesar, reevaluarea atitudinii terapeutice.

Asocieri de care trebuie să se țină cont:

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

Deși combinațiile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Potasemia și EKG, trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.

**Metformină:**

Risc major de apariție a acidozei lactice în prezența insuficienței renale funcționale asociată cu administrarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. Nu se recomandă administrarea metforminei când creatininemia depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

**Substanțe de contrast iodate:**

În cazul 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:**

Potențarea efectului antihipertensiv al indapamidei și creșterea riscului de hipotensiune arterială ortostatică (prin efect aditiv).

**Calciu sau săruri de calciu:**

Crește riscul de hipercalcemie prin diminuarea eliminării urinare a calciului.

**Ciclosporină, tacrolimus:**

Risc de creștere a creatininemiei fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției de apă și sodiu.

### **Corticosteroizi, tetracosactidă: (administrare sistemică):**

Scăderea efectului antihipertensiv al indapamidei (prin favorizarea retenției hidrosaline datorită corticosteroizilor).

## **4.6 Sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Ca regulă generală, administrarea de diuretice la femei gravide trebuie evitată și nu trebuie niciodată utilizată pentru tratarea edemului fiziologic specific sarcinii. Diureticele pot determina ischemie fetoplacentară cu risc de afectare a dezvoltării fătului.

### Alăptarea

Indapamida se excretă în laptele matern. Deoarece există posibilitatea de apariție a efectelor indapamidei la sugarul alăptat, indapamida nu este recomandată în timpul alăptării. Se va lua în considerare fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului.

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

Indapamidă Slavia 1,5 mg are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Indapamidă Slavia 1,5 mg nu afectează vigilența dar diferite reacții legate de scăderea tensiunii arteriale pot apărea în cazuri individuale, în special la începutul tratamentului sau dacă este asociat cu un alt medicament antihipertensiv. Ca urmare, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată. Este recomandată evitarea acestui gen de activități până la observarea reactivității individuale la tratament.

## **4.8 Reacții adverse**

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

Diureticele înrudite cu tiazidele, inclusiv indapamida, pot determina următoarele reacții adverse, clasificate în funcție de 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.

### Tulburări cardiace

Foarte rare: aritmie, hipotensiune arterială.

### Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: vărsături.

Rare: greață, constipație, uscăciunea gurii.

Foarte rare: pancreatită.

### Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: insuficiență renală.

### Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: afectarea funcției hepatice.

Cu frecvență necunoscută: encefalopatie hepatică, în caz de insuficiență hepatică preexistentă (vezi pct. 4.3. și 4.4.).

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Reacții de hipersensibilitate, în cea mai mare parte dermatologice, la pacienții predispuși la manifestări alergice și astmatice:

-Frecvente: erupții cutanate tranzitorii maculo-papuloase.

-Mai puțin frecvente: purpură.

-Foarte rare: edem angioneurotic și/sau urticarie, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), sindrom Stevens Johnson.

-Cu frecvență necunoscută: posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic preexistent.

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

#### Modificări ale parametrilor de laborator

În cursul studiilor clinice s-a observat apariția unei hipopotasemii, după 4-6 săptămâni de tratament, 10% dintre pacienți prezentând valori ale potasemiei < 3,4 mmol/l, iar la 4% dintre pacienți valorile potasemiei fiind < 3,2 mmol/l. După 12 săptămâni, scăderea medie a potasemiei a fost de 0,23 mmol/l. Foarte rare: hipercalcemie.

Cu frecvență necunoscută:

- depleție de potasiu cu hipopotasemie, care poate fi gravă în special la anumite grupe de pacienți (vezi pct. 4.4.).

- hiponatremie cu hipovolemie, responsabile de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate determina alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și intensitatea acestei reacții adverse sunt mici.

- în cursul tratamentului cu indapamidă pot să apară creșteri ale concentrației plasmatice a acidului uric și ale glicemiei; de aceea oportunitatea utilizării acestor diuretice trebuie atent evaluată la pacienții cu gută sau diabet zaharat.

## **4.9 Supradozaj**

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

Măsurile terapeutice imediate în caz de supradozaj sunt: eliminarea rapidă a substanței(lor) ingerate prin lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune activat, urmate de reechilibrare hidro-electrolitică într-o unitate spitalicească specializată.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: diuretice cu efect moderat, (exclusiv tiazide), sulfonamide.

Cod ATC: C03BA 1 1 .

Indapamida este un derivat sulfonamidic având un inel indolic, înrudită farmacologic cu diureticele tiazidice care acționează prin inhibarea reabsorbției sodiului în segmentul cortical de diluție. Crește excreția urinară de sodiu și clor și, în măsură mai mică, excreția de potasiu și magneziu, crescând astfel diureza și exercitând o acțiune antihipertensivă.

Studii de fază II și III au evidențiat că indapamida administrată în monoterapie are efect antihipertensiv pe o durată de 24 ore la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate mică.

Acțiunea antihipertensivă a indapamidei este legată de îmbunătățirea complianței arteriale și de reducerea rezistenței arteriolare și periferice totale.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

Tiazidele și diureticele înrudite, după o anumită doză, au un efect terapeutic în platou, în timp ce reacțiile adverse continuă să crească. De aceea, dacă tratamentul nu este eficace, doza nu trebuie crescută.

De asemenea, studiile clinice au demonstrat că la pacienții hipertensivi, tratamentul pe termen scurt, mediu și lung cu indapamidă :

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Medicamentul 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

Fracțiunea de indapamidă eliberată se absoarbe repede și în totalitate la nivelul tractul gastro-intestinal. Prezența alimentelor crește 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 ingerare, administrarea repetată limitând variațiile concentrațiilor plasmaticice între 2 prize. Există variabilitate intra-individuală.

### Distribuție

Indapamida se leagă de proteinele plasmaticice în proporție 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 în aproximativ 7 zile. Administrarea repetată nu duce la acumulare.

### Metabolizare

Eliminarea se face în principal pe cale urinară (70% din doză) și prin fecale (22%) sub formă de metaboliți inactivi.

### Pacienți cu grad mare de risc

Parametrii farmacocinetici nu sunt modificați la pacienții cu insuficiență renală.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Dozele cele mai mari (de 40 până la de 8000 de ori doza terapeutică) administrate pe cale orală la diverse specii de animale de laborator au evidențiat o accentuare a proprietăților diuretice ale indapamidei. Principalele simptome ale intoxicației în timpul testelor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, adică bradipnee și vasodilatație periferică. Indapamida a avut rezultate negative la testele de mutagenitate și carcinogenitate.

## 6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu:*

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### *Film:*

Opadry® II 85 F 18378 White\*

\*Opadry® II 85 F 18378 White conține:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Macrogol/PEG 3350

Talc

Dioxid de titan (E 171)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

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

A se păstra la temperaturi sub 25° C, în ambalajul original.

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

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

Cutie cu 100 blistere din PVCAI a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

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

Fără cerințe speciale.

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

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

S.C. SLAVIA PHARM S.R.L.

B-dul Theodor Pallady nr. 44C

Sector 3, București, România

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

4094/2011/01-02

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

Autorizare - Decembrie 2011

### **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2015