

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Indapamid SR Laropharm 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 96 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Doze mai mari nu cresc eficacitatea antihipertensivă a indapamidei, dar pot crește efectul saluretic.

În cazuri severe, indapamida poate fi asociată cu alte medicamente antihipertensive cu efecte aditive. Dozele fiecărui medicament antihipertensiv trebuie stabilite cu precauție, mai ales la începutul tratamentului.

Insuficiență renală

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. (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Pacienți cu insuficiență hepatică

În caz de insuficiență hepatică severă, tratamentul este contraindicat. (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Vârstnici

La pacienții vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Indapamid SR Laropharm 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită în cazul în care funcția renală este normală sau doar ușor alterată. (vezi pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Indapamid SR Laropharm 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Comprimatele cu eliberare prelungită se administrează pe cale orală. Acestea trebuie înghițite întregi (fără a fi rupte sau sfărâmate) cu o cantitate suficientă de apă.

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

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).

Kaliemie

Depleția de potasiu cu hipopotasemie este unul din riscurile majore ale tratamentului cu diuretice tiazidice și 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 polimedicamentos, 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 tulburări de ritm cardiac.

Pacienții care prezintă pe electrocardiogramă (ECG) un interval QT lung, congenital sau iatrogen, au același risc ca și în cazul hipopotasemiei.

În toate cazurile de mai sus este necesară monitorizarea frecventă a potasemiei. Primul control al concentrației plasmatică a potasiului trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului. În caz de hipopotasemie, se recomandă corectarea acesteia.

Calcemie

Diureticele tiazidice și înrudite pot să scadă excreția urinară de calciu și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Hipercalcemia persistentă și marcată se poate datora unui hiperparatiroidism nedignosticat. Tratamentul cu diuretice tiazidice trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, diureticele tiazidice și substanțele înrudite cu acestea, pot favoriza apariția encefalopatiei hepatice. În acest caz, 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 oprit. Dacă este absolut necesară reluarea tratamentului cu indapamidă, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiațiile UVA.

Glicemie

La diabetici, se recomandă monitorizarea glicemiei, în special în prezența hipopotasemiei.

Acid uric

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

Funcție renală și diuretice

Diureticele tiazidice și înrudite au eficacitate maximă doar când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemie $\leq 2,5$ mg%, 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 cu un diuretic, determină scăderea filtrării glomerulare și creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are nici o consecință la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

Sportivi

Sportivii trebuie atenționați că indapamida, ca și alte diuretice, sunt incluse pe lista substanțelor dopante.

Indapamid SR Laropharm 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită 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 litiul este nerecomandată deoarece determină creșterea litemiei cu risc de efecte toxice, similar unui regim desodat (scade excreția urinară de litiu). Dacă totuși este necesară administrarea diureticelor la pacienți tratați cu litiu, se impune monitorizarea 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 precauție

- 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 i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină i.v.

Risc crescut de aritmie ventriculară, în special *torsada vârfurilor* (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 caz de hipokaliemie, se recomandă administrarea de medicamente care nu prezintă risc de apariție a torsadei varfurilor.

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

Asocierea cu antiinflamatoare nesteroidiene AINS (sistemice) sau salicilați în doze mari impune prudență deoarece acestea pot să scadă eficacitatea antihipertensivă a indapamidei.

De asemenea, la pacienții deshidratați, asocierea indapamidei cu AINS poate determina insuficiență renală acută (prin scăderea filtrării glomerulare). Se recomandă hidratarea pacientului și monitorizarea funcției renale înaintea începerii 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 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 a determinat depleție de sodiu, este necesară:

- fie întreruperea 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**

Asocierea cu alte hipokaliemiante [amfotericină B (i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemic), tetracosactidă, laxative stimulante] crește riscul hipokaliemiei prin efect aditiv.

Se recomandă monitorizarea kaliemiei și corectarea acesteia. Aceste măsuri se iau în considerare mai ales în cazul tratamentului digitalic concomitent.

Se recomandă administrarea altor tipuri de laxative non-stimulante.

- **Baclofen**

Tratamentul concomitent cu baclofen necesită atenție deoarece potențează efectul antihipertensiv. La inițierea tratamentului se recomandă hidratarea pacientului și monitorizarea funcției renale.

- **Digitalice**

Asocierea cu digitalice impune prudență deoarece hipopotasemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. La acești pacienți se recomandă monitorizarea kaliemiei, a ECG (electrocardiogramei) și dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

Asocieri care trebuie luate în considerare

Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren)

Deși indicată în anumite cazuri, necesită prudență deoarece, chiar la dozele recomandate nu exclude apariția hipopotasemiei sau, în cazul pacienților diabetici sau cu insuficiență renală, a hiperpotasemiei. Se recomandă monitorizarea potasemiei, ECG, eventual reevaluarea tratamentului.

Metformină

Metformina poate favoriza apariția acidozei lactice în prezența insuficienței renale funcționale determinată de administrarea de diuretice, în special de diuretice de ansă. Nu se recomandă administrarea metforminei când creatininemia depășește 1,5 mg/l (135 μmoli/l) la bărbați și 1,2 mg/l (110 μmoli/l) la femei.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea substanțelor de contrast iodate impune prudență la pacienții tratați cu diuretice datorită riscului de insuficiență renală acută, în special când sunt administrate doze mari de substanțe de contrast iodate. Înaintea administrării acestora se recomandă rehidratarea pacientului.

Antidepresive asemănătoare imipraminei, neuroleptice

Tratamentul concomitent cu antidepresive triciclice sau neuroleptice, necesită atenție deoarece acestea potențează efectul antihipertensiv al indapamidei și crește riscul hipotensiunii arteriale ortostatice (prin efect aditiv).

Calciu (săruri de calciu)

Administrarea de calciu sau săruri de calciu la pacienții tratați cu diuretice tiazidice crește riscul de hipercalemie.

Ciclosporina, tacrolimus

Asocierea cu ciclosporină poate determina creșterea creatininemiei fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției de apă și sodiu.

Corticosteroidi, tetracosactidă (administrare sistemică)

Administrarea sistemică a corticosteroidilor scade efectul antihipertensiv al indapamidei (prin favorizarea retenției hidrosaline).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea diureticelor tiazidice și înrudite trebuie evitată la gravide și nu trebuie niciodată administrate ca tratament al edemelor fiziologice din sarcină. Diureticele pot produce ischemie fetoplacentară, cu risc de hipotrofie fetală.

Alăptarea

Deoarece indapamida se excretă în laptele matern, se va lua în considerare fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului.

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

Indapamid SR Laropharm 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită nu influențează capacitatea de reacție, dar pot exista reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau dacă este asociat cu un alt medicament antihipertensiv. În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată negativ.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse raportate sunt dependente de doză.

Diureticele tiazidice și înrudite, inclusiv indapamida, pot determina următoarele reacții adverse clasificate în funcție de frecvență, după cum urmează:

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, stare de oboseală, fatigabilitate, cefalee, parestezii.

Cu frecvență necunoscută: sincope (posibil legate de hipokaliemie).

Tulburări cardiace

Foarte rare: aritmie, hipotensiune arterială.

Cu frecvență necunoscută: torsada vârfurilor (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 și/sau urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Steven Johnson

Cu frecvență necunoscută: posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic preexistent.

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

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută:

- prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)

- creșterea glicemiei și uricemiei în timpul tratamentului: oportunitatea utilizării acestor diuretice la pacienții cu gută sau diabet zaharat trebuie evaluată atent.

Tulburări metabolice și de nutriție

În timpul studiilor clinice, hipokaliemia (concentrația plasmatică a potasiului $\leq 3,4$ mmol/l) a fost observată la 25% dintre pacienții studiați 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 de potasiu a fost de 0,41 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 pct. 4.4)

- hiponatremie cu hipovolemie, responsabile de deshidratare și de hipotensiunea arterială ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate determina alcaloză metabolică, incidența și severitatea acestei reacții adverse fiind mici.

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

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Indapamida nu a demonstrat toxicitate la doze de până la 40 mg, adică de 27 ori doza terapeutică.

Semnele intoxicației acute se datorează afectării metabolismului apei și electroliților (hiponatremie și hipopotasemie). Clinic, pot să apară grețuri, vărsături, hipotensiune arterială, dureri musculare, vertij, somnolență, stare confuzională, poliurie sau oligurie până la anurie (datorită hipovolemiei).

Tratament

Măsurile terapeutice imediate constau în: eliminarea rapidă a medicamentului prin lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune activ, urmate de reechilibrare hidro-electrolitică într-o unitate spitalicească specializată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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 al ansei Henle ascendente. Indapamida 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 clinice de fază II și III au evidențiat că indapamida administrată în monoterapie are efect antihipertensiv pe o durată de 24 ore, la care efectul diuretic este slab.

Similar altor diuretice:

- acțiunea antihipertensivă este datorată îmbunătățirii complianței arteriale și reducerii rezistenței arteriolare și periferice totale;
- indapamida produce vasodilatație prin stimularea sintezei de prostaglandine PGE₂ și prostaciclina PGI₂ (un vasodilatator și un inhibitor al agregării plachetare);
- reduce hipertrofia ventriculară stângă.

Diureticele tiazidice și înrudite, după o anumită doză au un efect terapeutic în platou, în timp ce reacțiile adverse cresc ca frecvență. De aceea, dacă tratamentul nu este eficace, doza nu trebuie crescută.

De asemenea, studiile clinice au demonstrat că la pacienții hipertensivi, tratamentul cu indapamidă pe termen scurt, mediu și lung nu interferă cu metabolismul lipidic (trigliceridele, LDL-colesterolul și HDL-colesterolul) și glucidic (nici măcar la pacienții diabetici hipertensivi).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Indapamida se absoarbe rapid și în totalitate la nivel gastro-intestinal.

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

Concentrația plasmatică maximă după o doză unică se atinge după aproximativ 12 ore de la administrare, administrarea repetată permițând limitarea variațiilor concentrațiilor serice între două prize. Există variabilitate intra-individuală.

Distribuție

Indapamida se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 79%.

Administrarea repetată nu determină acumularea indapamidei (se obține o fază de platou).

Metabolizare și eliminare

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

Timpul de atingere a stării de echilibru este de 7 zile.

Se elimină prin urină (70% din doza administrată) și fecale (22%) sub formă de metaboliți inactivi.

Farmacocinetica la categorii speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici nu se modifică în cazul insuficienței renale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Conform datelor din literatura de specialitate, cele mai mari doze de indapamidă (de 40-8000 ori mai mari decât dozele terapeutice) administrate pe cale orală la diferite specii de animale au determinat creșterea proprietăților saluretice ale medicamentului. Simptomele majore de intoxicație, apărute în studiile de toxicitate acută după administrarea intravenoasă sau intraperitoneală a indapamidei, au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, manifestându-se prin bradipnee și vasodilatație periferică.

În aceste studii nu au fost observate efecte mutagene sau carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb

Lactoză monohidrat 200 mesh

Hipromeloză

Povidonă K 30

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

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, în ambalajul original.

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 și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Laropharm S.R.L.

Șoseaua Alexandriei Nr. 145 A, Bragadiru, județul Ilfov, România

Tel/Fax: 021 369 32 01/03/06

e-mail: contact@laropharm.ro

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8307/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2007

Data reînnoirii autorizației: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2022

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