



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

NATRILIX®
indapamida 2,5mg

APRESENTAÇÕES:
Embalagem contendo 15 ou 30 drágeas de 2,5mg.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO:
Cada drágea de NATRILIX® (indapamida) contém:
indapamida 2,50 mg
excipientes q.s.p 1 drágea

Excipientes: lactose, amido, goma arábica, talco, estearato de magnésio, dióxido de titânio, corante laca vermelho coccina, cera branca de abelha, polissorbato 80, dióxido de silício, etilcelulose, oleato de glicerol, povidona, carmelose, sacarose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

NATRILIX® (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.

Estudo multicêntrico para avaliação dos efeitos de longo prazo da administração de NATRILIX® (indapamida) na eficácia anti-hipertensiva e na tolerabilidade em 248 pacientes com acompanhamento de 2 anos comprovou eficácia na preservação dos parâmetros cardiovasculares na comparação entre os meses 2 e 24, com menor espoliação de potássio comparada a diuréticos convencionais e sem alteração metabólica nos parâmetros de glicose sanguínea.

Referência bibliográfica: Leonetti G; et al: Long-term effects of indapamide: final results of a two-year italian multicenter Italian multicenter study in systemic hypertension. Effets à long terme de l'indapamide : résultats définitifs d'une étude multicentrique italienne de 2 ans chez des patients hypertendus. AM J CARDIOL 1990; 65 (17):67H/72H-71H/77H

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Mecanismo de ação:

A indapamida é um derivado da 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 e tendo sua ação anti-hipertensiva. Efeitos farmacodinâmicos

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 melhora do tônus arterial e uma diminuição das resistências periféricas totais e arteriolares.

A indapamida reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.



Os tiazídicos e diuréticos relacionados possuem um efeito terapêutico em platô acima de uma determinada dose, enquanto que os efeitos adversos continuam a aumentar. A dose não deve ser aumentada se o tratamento é ineficaz.

Foi também demonstrado a curto, médio e longo prazo no paciente hipertenso, que NATRILIX[®] (indapamida):

- não interfere no metabolismo lipídico: triglicédeos, colesterol LDL e colesterol HDL;
- não interfere no metabolismo de carboidrato, mesmo no paciente diabético hipertenso.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção:

A biodisponibilidade da indapamida é alta (93%).

O pico de concentração plasmática (T_{max}) no homem é atingido entre uma e duas horas após uma dose de 2,5 mg.

Distribuição:

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é superior a 75 %.

A meia-vida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 horas (média de 18 horas).

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:

O clearance renal representa 60 a 80% do clearance total.

A indapamida é excretada principalmente sob a forma de metabólitos, sendo encontrado somente 5% do produto inalterado na urina.

Pacientes com alto risco:

Os parâmetros farmacocinéticos permanecem inalterados nos pacientes com insuficiência renal.

Dados pré-clínicos de segurança:

Os testes de mutagenicidade e carcinogenicidade da indapamida foram negativos.

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). Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram embriotoxicidade e teratogenicidade. A fertilidade não foi prejudicada, quer em ratos fêmeas e machos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NATRILIX[®] (indapamida) é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à substância ativa, outras sulfonamidas ou a qualquer outro componente da fórmula listados no item composição;
- Insuficiência renal grave;
- Encefalopatia hepática ou insuficiência hepática grave;
- Hipocalcemia

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 e sacarose), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Em caso de insuficiência hepática, os diuréticos tiazídicos 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 NATRILIX® (indapamida) foi lançado no mercado, confirma que o princípio ativo, indapamida, 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. 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 de 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.

Efeitos na capacidade de condução de veículos e operar máquinas:

NATRILIX® (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 utilizar máquinas pode ser prejudicada.

PRECAUÇÕES DE USO

Equilíbrio hidroeletrólítico:

- Natremia: deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento e depois em intervalos regulares. A queda de sódio plasmático 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). Todo tratamento diurético pode causar uma hiponatremia e algumas vezes com consequências graves. Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável por desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de ions cloreto pode levar secundariamente a uma alcalose metabólica compensatória: a incidência e o grau desses efeitos são fracos.,



- **Calemia:** a depleção de potássio com hipocalcemia constitui-se no maior risco dos diuréticos tiazídicos. O risco de surgimento de uma hipocalcemia (< 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 hipocalcemia 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 hipocalcemia, 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 hipocalcemia 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 paratireoide.

- **Glicemia:** o monitoramento da glicemia é importante para os pacientes diabéticos, principalmente na ocorrência de uma hipocalcemia.

- **Ácido úrico:** nos pacientes hiperuricêmicos, pode haver aumento na ocorrência de crises de gota

- **Função renal e diuréticos:** os tiazídicos e diuréticos relacionados somente possuem eficácia total quando a função renal está normal ou pouco alterada (creatinina < 25 mg/L, isto é, 220 µmol/L para um adulto). No idoso, a creatinina 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, que pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de ureia 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.

Desportistas:

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

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez:

Não existem dados ou a quantidade é limitada (resultado em menos de 300 grávidas) sobre o uso de indapamida em mulheres grávidas. A exposição prolongada a tiazídicos durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume plasmático materno, bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que pode provocar isquemia fetoplacentária e atraso no crescimento fetal. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos direta ou indiretamente em relação à toxicidade reprodutiva. (ver seção 3)

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Indapamida durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose e sacarose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Lactação:



Não existe informação suficiente sobre a excreção da indapamida e seus metabólitos no leite humano. Hipersensibilidade a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipocalemia podem ocorrer. O risco para os recém-nascidos e lactentes não pode ser excluído. Indapamida está intimamente relacionado com diuréticos tiazídicos que tem sido associados, durante a amamentação, com a diminuição ou mesmo supressão da lactação.

Indapamida não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade:

Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito na fertilidade em ratos fêmeas e machos (ver seção 3). Nenhum efeito na fertilidade humana é previsto.

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, tiaprida), Butirofenonas (droperidol, haloperidol), outros (bepiridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, 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 estes produtos. 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 ácido salicílico 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 hipocalemiantes: anfotericina B (IV), glico e mineralocorticóides (rota sistêmica), 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.

Hidratar o paciente, monitorar a função renal no início do tratamento.

- Digitálicos:

Hipocalemia que favorece os efeitos tóxicos dos digitálicos.

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

Associações que devem ser levadas em consideração:

- Diuréticos poupadores de potássio (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, 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 hipercalemia 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 (via sistêmica):

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NATRILIX[®] (indapamida) deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) 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:

NATRILIX[®] (indapamida) é apresentado sob a forma de drágeas redondas de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As drágeas devem ser ingeridas com copo de água, preferencialmente pela manhã e não devem ser mastigadas.

NATRILIX[®] (indapamida) é administrado sempre em uma dose única diária.

No tratamento da hipertensão arterial, a dosagem não deve exceder 2,5 mg/dia (acima desta dose pode ocorrer um aumento dos efeitos adversos sem ganho na eficácia).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas mais frequentemente relatadas são reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, nos pacientes que possuem predisposição as reações alérgicas e asmáticas, e exantema maculopapular. Durante os ensaios clínicos, foi observada hipocalemia (potássio plasmático < 3,4 mmol/L em 10% dos pacientes e 4% dos pacientes < 3,2 mmol/L após 4 a 6 semanas de tratamento). Após 12 semanas de tratamento, a redução média da calemia foi de 0,23mmol/L

A maior parte dos efeitos adversos relacionados aos parâmetros clínicos e laboratoriais são dose-dependente.

Lista tabelada das reações adversas:

Os seguintes efeitos indesejados foram observados com indapamida durante o tratamento e classificados com a seguinte frequência:

Muito comum (>1/10); comuns (>1/100 e <1/10); incomuns (>1/1.000 e <1/100); rara (>1/10000 e <1/1000); muito rara (<1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Eventos Adversos	Frequência
Alteração do sistema sanguíneo e linfático	Agranulocitose	Muito rara
	Anemia Aplástica	Muito rara
	Anemia Hemolítica	Muito rara
	Leucopenia	Muito rara
	Trombocitopenia	Muito rara



Alterações do metabolismo e nutricionais	Hipercalemia	Muito Rara
	Depleção de potássio com hipocalemia, particularmente grave em certas populações de alto risco (ver seção 5.0)	Desconhecida
	Hiponatremia (ver seção 5.0)	Desconhecida
Alterações do sistema nervoso	Vertigem	Rara
	Fadiga	Rara
	Dor de cabeça	Rara
	Parestesia	Rara
	Síncope	Desconhecida
Alterações Visuais	Miopia	Desconhecida
	Visão turva	Desconhecida
	Deficiência visual	Desconhecida
Alterações Cardíacas	Arritmia	Muito rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver seção 5.0 e 6.0)	Desconhecida
Alterações vasculares	Hipotensão	Muito rara
Alterações gastrointestinais	Vômito	Incomum
	Náusea	Rara
	Constipação	Rara
	Boca seca	Rara
	Pancreatite	Muito rara
Alterações hepato-biliares	Alteração da função hepática	Muito rara
	Possibilidade de surgimento de encefalopatia hepática em casos de insuficiência hepática (ver seção 5 e 6)	Desconhecida
	Hepatite	Desconhecida
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Reações de hipersensibilidade	Comum
	Exantema maculopapular	Comum
	Púrpura	Incomum
	Angioedema	Muito rara
	Urticária	Muito rara
	Necrólise epidérmica tóxica	Muito rara
	Síndrome Stevens-Johnson	Muito rara
	Possível agravamento de lúpus eritematoso agudo disseminado pré-existente.	Desconhecida
	Reações de fotossensibilidade (ver seção 5)	Desconhecida
Alterações renal e urinária	Insuficiência renal	Muito rara
Investigação	Intervalo QT prolongado no Eletrocardiograma (ver seções 5 e 6)	Desconhecida
	Aumento da glicose no sangue	Desconhecida
	Aumento do ácido úrico no sangue	Desconhecida
	Elevação das enzimas hepáticas	Desconhecida



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

10. SUPERDOSE

NATRILIX® (indapamida) não apresentou toxicidade em doses de até 40 mg, ou seja, 16 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, câimbra, , vertigem, sonolência, confusão, 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:

MS N° 1.1278.0048

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fabricado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2016.