IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

NATRILIX® SR
indapamida 1,5mg

APRESENTAÇÕES:
Embalagem contendo 15 ou 30, 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 1,5 mg.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de liberação prolongada de NATRILIX® SR (indapamida) contém:
indapamida..... 1,50 mg
excipientes q.s.p ..... 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose, hipromelose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, glicerol, macrogol 6000.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
NATRILIX® SR (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.

Em estudo multicêntrico com 562 pacientes com hipertensão leve a moderada sem tratamento ou não controlados no tratamento anterior, foi realizado monitoramento da pressão arterial durante 32 horas através de MAPA (monitoramento ambulatorial da pressão arterial) durante 15 dias nos quais os pacientes receberam placebo ou combinação com anti-hipertensivo não diurético. Após dois meses de tratamento ativo com NATRILIX® SR 1,5mg, um segundo monitoramento por MAPA foi realizado por 32 horas após a última administração de NATRILIX® SR 1,5mg em pacientes que se mostraram responsivos ou normalizados pela avaliação da pressão arterial convencional. A pressão arterial sistólica e diastólica ambulatorial na linha de base (M0) e após tratamento (M2) foi comparada. A completa eficácia anti-hipertensiva por 24 horas de NATRILIX® SR e sua segurança de uso após 2 meses foi confirmada neste estudo além da confirmação de um efeito anti-hipertensivo contínuo por até 32 horas.

Referência Bibliográfica: Jaillon, P.; Asmar, R.: Thirty-two hour ambulatory blood pressure monitoring for assessment of blood pressure evolution in case of missed dose of Indapamide SR 1,5 mg. J Hypertens 2001; 19 (suppl.2): P3.177/ pg S234

Em meta-análise de um total de 72 estudos (envolvendo 9094 pacientes) para avaliação da redução de pressão arterial sistólica com diferentes anti-hipertensivos, exceto furosemida ou espironolactona. De todas as alternativas terapêuticas avaliadas, NATRILIX® SR teve a maior redução de pressão arterial sistólica. As classes terapêuticas avaliadas apresentaram um efeito de magnitude similar na pressão arterial diastólica. NATRILIX® SR se mostrou como o medicamento mais efetivo para redução mais significativa da pressão arterial sistólica entre 2 e 3 meses de tratamento, o que é um elemento essencial na otimização da prevenção cardiovascular em pacientes hipertensos.

Referência Bibliográfica: Baguet, J.P, ET AL: A meta-analytical approach of the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am J Cardiovascular Drugs 2005: 5 (2); 131-140 pp. 1175-3277
Estudo randomizado, com 3845 pacientes com 80 anos ou mais e com uma pressão arterial sistólica sustentada em 160mmHg ou mais, avaliou a administração de tratamento com NATRILIX® SR ou placebo. Após dois anos de tratamento, a pressão arterial enquanto sentado foi 15,0/6,1mmHg menor no grupo de tratamento ativo do que no grupo placebo. Em uma análise de intenção de tratar ITT (Intention to Treat), o grupo tratado com NATRILIX® SR apresentou uma redução de 30% na taxa de AVC (acidente vascular cerebral) fatal ou não fatal (intervalo de confiança de 95% [IC], -1 a 51; P = 0,06); uma redução de 39% na taxa de mortalidade por AVC (IC de 95%, 1 a 62; P = 0,05); uma redução de 21% da taxa de mortalidade por qualquer causa (95% IC, 4 a 35; P = 0,02); uma redução de 23% da taxa de mortalidade por causas cardiovasculares (95% IC, -1 a 40; P=0,06); e uma redução de 64% na taxa de insuficiência cardíaca (95% IC, 42 a 78; P< 0,001). No grupo de tratamento com NATRILIX® SR foram relatados menos eventos adversos graves (358 contra 448 no grupo placebo; P = 0,001).

Referência Bibliográfica: Beckett, et al: Treatment of Hypertension in patients 80 years of age or older. N. Engl. J. Med. 2008, 358.

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 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® SR (indapamida)**:**
- não interfere no metabolismo lipídico: triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL;
- não interfere no metabolismo de carboidrato, mesmo no paciente diabético hipertenso.

Propriedades farmacocinéticas:
NATRILIX® SR (indapamida) é apresentado sob uma forma de liberação prolongada, baseada em um sistema matricial no qual a substância ativa é dispersa dentro de um suporte que permite uma liberação sustentada da indapamida.

Absorção:
A fração liberada da indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato digestivo gastrointestinal. A tomada do produto em conjunto com as refeições aumenta ligeiramente a velocidade de absorção, mas não há influência sobre a quantidade de produto absorvido. O pico sérico, após a administração única, é atingido aproximadamente 12 horas após a tomada. A administração repetida reduz a variação dos níveis séricos entre duas tomadas. Existe variabilidade intraindividual.

Distribuição:
A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 79 %.
A meia-vida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 horas (média de 18 horas).
O estado de equilíbrio é atingido após 7 dias.
A administração repetida da indapamida não leva ao acúmulo.

Metabolismo
A eliminação é essencialmente urinária (70% da dose) e fecal (22%) sob a forma de metabólitos inativos.

Pacientes com alto risco:
Os parâmetros farmacocinéticos permanecem inalterados nos pacientes com falência 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 intraperitonial de indapamida, são relacionados com a atividade farmacológica da indapamida como por exemplo, bradipneia e vasodilatação periférica.
Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram embriotoxicidade e teratogenicidade. A fertilidade não foi prejudicada em ratos fêmeas e machos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
NATRILIX® SR (indapamida) não deve ser utilizado nos casos de:
- Hipersensibilidade à substância ativa, outras sulfonamidas ou a qualquer outro componente da fórmula listados no item composição;
- Falência renal grave;
- Encefalopatia hepática ou insuficiência hepática grave;
- Hipocalemia.

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:
Em caso de insuficiência hepática, os diuréticos tiazídicos relacionados podem causar, particularmente em eventos de desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática que pode progredir para coma hepático. Neste caso, a administração do diurético deve ser suspensa imediatamente.

Pacientes idosos:
A ampla experiência clínica desde 1977, quando a indapamida foi lançada no mercado, confirmam que este produto, 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. A melhor tolerabilidade com relação a parâmetros hidroeletrolíticos, resultado da redução do princípio ativo no NATRILIX® SR (indapamida)**.**
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 (ver 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 aos raios UVA artificiais.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas:
NATRILIX® SR (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.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento e ao aumentar a dose.

Excipientes
Este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Atenção: Contém lactose, por isso deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e insuficiência de sacarose-isomaltase.

PRECAUÇÕES DE USO:

Equilíbrio hidroeletrolítico:
- Sódio plasmático: deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento e depois em intervalos regulares. A queda de sódio plasmático pode apresentar-se assintomática no início e, portanto, um controle regular é indispensável e deverá ser feito, mais frequentemente, nos grupos de risco representados pelos idosos e pelos pacientes cirróticos (ver itens 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.

- Potássio plasmático: a depleção de potássio com hipocalemia constitui-se o maior risco dos tiazídicos e diuréticos relacionados. A hipocalemia pode causar distúrbios musculares. Foram notificados casos de rabdomióloise, principalmente no contexto de hipocalemia grave. O risco de surgimento de uma hipocalemia (< 3,4 mmol/L) deve ser prevenido em certas populações de risco, como idosos, pessoas desnutridas e/ou polimedicadas, pacientes cirróticos portadores de edemas e ascite, pacientes com doença arterial coronariana e portadores de falência cardíaca. Nestes casos, a hipocalemia aumenta a toxicidade cardíaca em preparações digitálicas 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 hipocalemia, 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 do potássio plasmático torna-se necessário. A primeira avaliação do potássio plasmático deve ser realizada no decorrer da primeira semana de tratamento. A constatação de uma hipocalemia requer a sua correção. A hipocalemia encontrada em associação com baixa concentração sérica de magnésio pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio seja corrigido.

- Magnésio plasmático: os tiazídicos e diuréticos relacionados incluindo a indapamida demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver itens 6 e 9).

- Cálcio plasmático: os tiazídicos e diuréticos relacionados podem reduzir a excreção urinária do cálcio e ocasionar um aumento pequeno e transitório do cálcio plasmático. 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 hipocalemia.

- 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 plasmática < 25 mg/L, isto é, 220 µmol/L para um adulto). No idoso, a creatinina plasmática deve ser ajustada em função da idade, do peso e do gênero 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 preexistente.

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

Este medicamento pode causar doping.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário:
Sulfonamida ou princípios ativos derivados da sulfonamida podem causar uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com defeito de campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem dentro de horas a semanas após o início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é interromper a administração do medicamento o mais rápido possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos devem ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia a sulfonamida ou penicilina.

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 item 3).
Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Indapamida durante a gravidez.

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

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 a supressão da lactação.

Indapamida não é recomendada durante a amamentação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período de lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico.

Fertilidade:
Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito na fertilidade em ratos fêmeas e machos (ver item 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", tais como, mas não se limitando a:
- Agentes antiarrítmicos da Classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida);
- Agentes antiarrítmicos da Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretílio);
- Alguns antipsicóticos: Fenotiazinas (por exemplo, clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), Benzamidas (por exemplo, amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), Butirofenonas (por exemplo, droperidol, haloperidol), outro antipsicótico (por exemplo pimozida), outras substâncias (por exemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, moxifloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina).
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 esta combinação. 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 acetil salicílico em doses elevadas (≥ 3 g/dia):
Possível redução do efeito anti-hipertensivo da indapamida.
Risco de falência 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 falência renal aguda quando se inicia um tratamento com um inibidor da ECA nos pacientes com depleção sódica preexistente (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 hipocalemiante, se necessário;
- Ou iniciar o tratamento com o inibidor da ECA em doses iniciais baixas e aumentar gradativamente.

Na falência cardíaca congestiva, iniciar o tratamento com uma dose muito baixa do inibidor da ECA, se possível, após redução da dose do diurético hipocalemiante 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 mineralocorticoides (rota sistêmica), tetracosactídeo, laxativos estimulantes:
Risco aumentado de hipocalemia (efeito aditivo).
Monitorar o potássio plasmático 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 e/ou hipomagnesemia favorecem os efeitos tóxicos dos digitálicos.
Monitorar o potássio plasmático, magnésio plasmático e o ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

Associação que requer cuidados especiais:

• Alopurinol:
Tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

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 falência renal ou diabetes).
Monitorar o potássio plasmático e o ECG e, se necessário, reavaliar o tratamento.

• Metformina:
Risco aumentado de ocorrência de acidose láctica devido à metformina, desencadeada por uma eventual falência 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 falência renal aguda, particularmente quando da utilização de doses elevadas de produtos de contraste iodados.
Reidratar o paciente antes da administração do produto iodado.

• Antidepressivos semelhantes à imipramina, neurolépticos:
Efeito anti-hipertensivo e aumento no risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

• Sais de cálcio:
Risco de hipercalcemia 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 água/sódio.

• Corticosteroides, tetracosactídeo (via sistêmica):
Diminuição do efeito anti-hipertensivo (retenção água/sódio devido aos corticosteroides).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NATRILIX® SR (indapamida) deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz e 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® SR (indapamida) é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos redondos de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos com copo de água, preferencialmente pela manhã e não devem ser mastigados.
NATRILIX® SR (indapamida) é administrado sempre em uma dose única diária.
O aumento da dose não aumenta a ação anti-hipertensiva da indapamida enquanto aumenta seu efeito diurético.

Insuficiência Renal (ver itens 4 e 5)
Em casos de insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina abaixo de 30ml/min) o tratamento é contraindicado.
Tiazídico e diuréticos relacionados são totalmente eficazes apenas quando a função renal é normal ou está minimamente debilitada.

Idosos (ver item 5)
Em idosos, a creatinina plasmática deve ser ajustada em relação a idade, peso e gênero. Pacientes idosos podem ser tratados com NATRILIX® SR quando a função renal é normal ou está minimamente debilitada.

Pacientes com insuficiência hepática (ver itens 4 e 5)
Em casos de insuficiência hepática severa o tratamento é contraindicado.

Crianças e adolescentes:
NATRILIX® SR não é recomendado para o uso em crianças e adolescentes devido a falta de dados em segurança e 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 hipocalemia, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, nos pacientes que possuem predisposição as reações alérgicas e asmáticas, e exantema maculopapular.

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 (>1/10.000 e ≤1/1.000); 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	Hipercalcemia	Muito rara
	Hipocalemia (ver item 5.0)	Comum
	Hiponatremia (ver item 5.0)	Incomum
	Hipocloremia	Rara
	Hipomagnesemia	Rara
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
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	Desconhecida
	Efusão coroidal	Desconhecida
Alterações Cardíacas	Arritmia	Muito rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver itens 5 e 6)	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 itens 4 e 5)	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 preexistente.	Desconhecida
	Reações de fotossensibilidade (ver item 5)	Desconhecida
Alterações renal e urinária	Falência renal	Muito rara
Alterações musculoesqueléticas e no tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Desconhecida
	Fraqueza muscular	Desconhecida
	Mialgia	Desconhecida
	Rabdomiólise	Desconhecida
Alterações no sistema reprodutor e na mama	Disfunção Erétil	Incomum
Investigação	Intervalo QT prolongado no Eletrocardiograma (ver itens 5 e 6)	Desconhecida
	Aumento da glicose no sangue (ver item 5)	Desconhecida
	Aumento do ácido úrico no sangue (ver item 5)	Desconhecida
	Elevação das enzimas hepáticas	Desconhecida

Descrição das reações adversas selecionadas
Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5mg e 2,5mg, a análise do potássio plasmático demostrou um efeito dose-dependente da indapamida:
- Indapamida 1,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 4% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 10% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

NATRILIX® SR (indapamida) não apresentou toxicidade em doses de até 40 mg, ou seja, 27 vezes a dose terapêutica.
Os sinais de intoxicação aguda se traduzem, principalmente, pelas alterações hidroeletrolíticas (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 ativado, seguida da restauração do equilíbrio hidroeletrolítico em um centro especializado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.1278.0048

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registrado e produzido por: **Laboratórios Servier do Brasil Ltda**
Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira
C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 - 7033431