

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Natrilix 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 2,5 mg di indapamide.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una compressa in un'unica somministrazione, preferibilmente al mattino, da ingerire intera con acqua, senza masticare.

A dosi più elevate potrebbe verificarsi un aumento degli effetti indesiderati, non accompagnato da una maggiore efficacia.

Insufficienza renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

I diuretici tiazidici ed affini sono pienamente efficaci solamente quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

La posologia deve essere modificata in base alla funzionalità renale. Una riduzione del dosaggio deve essere effettuata in funzione del grado di insufficienza renale.

In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), il trattamento è controindicato.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Indapamide è ampiamente metabolizzata dal fegato e nell'insufficienza epatica dovrà essere effettuata una riduzione del dosaggio.

Il trattamento con indapamide è controindicato in caso di insufficienza epatica grave.

Anziani (vedere paragrafo 4.4)

Nei pazienti anziani, il valore della creatininemia deve essere aggiustato in relazione all'età, al peso ed al sesso. I pazienti anziani possono essere trattati con Natrilix 2,5 mg quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

Popolazione pediatrica

Natrilix 2,5 mg non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci sulfonamido-derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale grave ed anuria.
- Encefalopatia epatica o grave compromissione della funzionalità epatica.
- Ipokaliemia.
- Accidenti vascolari cerebrali recenti.
- Feocromocitoma.
- Sindrome di Conn.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di funzionalità epatica compromessa, i diuretici tiazidici e affini possono causare, in particolare in caso di squilibrio elettrolitico, una encefalopatia epatica che può progredire fino al coma epatico. Se ciò dovesse accadere, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

Fotosensibilità

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici e affini (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifestano reazioni di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere il trattamento. Qualora si rendesse necessario riprendere il trattamento con indapamide, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi artificiali UVA.

Gravidanza

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di indapamide durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Livello di sodio

Natrilix 2,5 mg contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Equilibrio idroelettrolitico

Natriemia

Deve essere controllata sia prima di iniziare la terapia che successivamente ad intervalli regolari di tempo. Infatti, qualsiasi terapia diuretica può provocare una iponatriemia con conseguenze talvolta gravi. Poiché la diminuzione della natriemia può inizialmente essere asintomatica, è essenziale un regolare controllo della stessa ancora più frequentemente nei pazienti anziani e in quelli cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Kaliemia

La deplezione del potassio con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici ed affini. L'ipokaliemia può causare disturbi muscolari. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi, principalmente nel contesto di severa ipokaliemia. Il rischio di insorgenza di una ipokaliemia (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto soprattutto nelle popolazioni a rischio, quali i soggetti anziani, quelli denutriti e/o politrattati, i pazienti cirrotici con edema e ascite, con malattie coronariche e insufficienza cardiaca. In tali situazioni, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei digitalici e il rischio di aritmie.

Sono a rischio anche i soggetti che presentano un intervallo QT lungo, sia di origine congenita che iatrogena. L'ipokaliemia, come la bradicardia, è inoltre un fattore che predispone all'insorgenza di gravi aritmie, in particolare la torsione di punta, potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.8).

In tutte le condizioni sopra descritte si richiede un controllo più frequente della kaliemia. Il primo controllo del potassio plasmatico deve essere effettuato durante la prima settimana dall'inizio del trattamento.

L'accertamento di ipokaliemia ne richiede la correzione. L'ipokaliemia riscontrata in associazione con una bassa concentrazione sierica di magnesio può essere refrattaria al trattamento a meno che non venga corretto il magnesio sierico.

Magnesio plasmatico:

I diuretici tiazidici e affini, inclusa indapamide, possono aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Calcemia

I diuretici tiazidici e affini possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un lieve e transitorio aumento della calcemia. Una ipercalcemia accertata può essere secondaria ad un precedente iperparatiroidismo non diagnosticato.

Il trattamento deve essere interrotto prima di controllare la funzionalità paratiroidea.

Glicemia

Il controllo della glicemia è importante nei pazienti diabetici, soprattutto in presenza di ipokaliemia.

Uricemia

La tendenza agli attacchi di gotta può risultare aumentata nei pazienti iperuricemici.

Funzionalità renale e diuretici

I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa (creatininemia sotto il livello di 25 mg/l, ossia 220 µmol/l nell'adulto). Nel soggetto anziano, la creatininemia deve essere valutata in funzione dell'età, del peso e del sesso.

L'ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio indotta dal diuretico all'inizio della terapia, induce una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può portare ad un incremento dell'urea e della creatinina plasmatica. Questa transitoria insufficienza della funzionalità renale è senza conseguenze nel soggetto con funzione renale normale, ma può aggravare una insufficienza renale preesistente.

Per chi svolge attività sportiva

L'uso del medicinale senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

Versamento coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

Sulfamidici, o derivati dei sulfamidici, possono causare una reazione idiosincratca con conseguente versamento coroidale con difetto del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere la somministrazione del farmaco più rapidamente possibile. Potrebbero essere necessari trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere un pregresso con sulfamidici o allergia alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

Litio

Si riscontra un aumento del litio plasmatico con segni di sovradosaggio, come con una dieta priva di sodio (ridotta escrezione del litio urinario). Se l'uso di diuretici si rende comunque necessario, si richiedono un attento monitoraggio del litio plasmatico e un adattamento della posologia.

Associazioni che richiedono precauzioni di impiego

Farmaci che causano "torsione di punta" come, ma non limitato a:

- agenti antiaritmici della classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide),
- agenti antiaritmici della classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide, bretilio),

- alcuni antipsicotici:

fenotiazine (ad es. clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (ad es. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri antipsicotici (ad es. pimozide), altri farmaci (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, moxifloxacina, vincamina e.v., metadone, astemizolo, terfenadina).

Aumento del rischio di aritmie ventricolari, specialmente torsione di punta (l'ipokaliemia è un fattore di rischio).

Controllare l'ipokaliemia e correggerla, se necessario, prima di somministrare questa combinazione ed effettuare il monitoraggio clinico degli elettroliti plasmatici e dell'ECG.

Utilizzare farmaci che non causano torsione di punta in presenza di ipokaliemia.

Antinfiammatori non steroidei (via sistemica), compresi gli inibitori selettivi della COX-2, dosi elevate di acido acetilsalicilico ($\geq 3\text{g/die}$)

Possibile riduzione dell'effetto antiipertensivo dell'indapamide.

Rischio di insufficienza renale acuta nel paziente disidratato (diminuzione della filtrazione glomerulare). Si raccomanda pertanto di idratare il paziente e di controllare la funzionalità renale all'inizio della terapia e in corso di trattamento.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori)

Esiste il rischio di improvvisa ipotensione e/o di insufficienza renale acuta se il trattamento con un ACE-inibitore viene iniziato in presenza di una preesistente deplezione di sodio (in particolare nei soggetti con stenosi dell'arteria renale).

- *Nell'ipertensione arteriosa*, quando un precedente trattamento diuretico può aver causato una deplezione di sodio, è necessario:

- o interrompere il diuretico 3 giorni prima dell'inizio della terapia con l'ACE-inibitore e se necessario reintrodurre un diuretico ipokaliemizzante;

- o somministrare dosi iniziali ridotte di ACE-inibitore, aumentandole gradualmente.

- *Nell'insufficienza cardiaca congestizia*, iniziare con una dose di ACE-inibitore molto bassa, possibilmente dopo una riduzione della dose del diuretico ipokaliemizzante associato.

- *In tutti i casi*, controllare la funzionalità renale (creatinina plasmatica) durante le prime settimane di trattamento con un ACE-inibitore.

Altri composti che possono causare ipokaliemia: amfotericina B (e.v.), gluco- e mineralocorticoidi (sistemici), tetracosactide, lassativi stimolanti

Aumento del rischio di ipokaliemia (effetto additivo).

Controllare la kaliemia e, se necessario, correggerla. Ciò deve essere particolarmente tenuto presente in caso di concomitante terapia digitalica. Impiegare lassativi non stimolanti.

Baclofene

Aumento dell'effetto antiipertensivo.

Idratare il paziente; controllare la funzionalità renale all'inizio della terapia.

Digitalici

La riduzione dei livelli di potassio e/o di magnesio predispone agli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio, magnesio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

Associazioni che necessitano di particolari precauzioni:

Allopurinolo

Il trattamento concomitante con indapamide può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Associazioni da prendere in considerazione:

Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene)

Sebbene tali combinazioni razionali siano utili in alcuni pazienti, si potrebbero verificare ipokaliemia o iperkaliemia (specialmente in pazienti affetti da insufficienza renale o diabete).

La kaliemia e l'ECG devono essere controllati e, se necessario, la terapia deve essere adattata.

Metformina

Aumento del rischio di acidosi lattica indotta dalla metformina, a causa della possibilità di un'insufficienza renale funzionale associata all'uso di diuretici, specialmente diuretici dell'ansa.

Non usare metformina quando la creatinina plasmatica oltrepassa i 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) nell'uomo e 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) nella donna.

Mezzi di contrasto iodati

In presenza di disidratazione indotta da diuretici, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono usate dosi elevate di mezzi di contrasto iodati.

Reidratare il paziente prima della somministrazione del composto iodato.

Antidepressivi imipramino-simili, neurolettici

Aumento dell'effetto antiipertensivo e del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Sali di calcio

Rischio di ipercalcemia da ridotta eliminazione urinaria di calcio.

Ciclosporina, tacrolimus

Rischio di incremento della creatinemia senza alcuna modificazione dei livelli di ciclosporina circolante, anche in assenza di deplezione idrosodica.

Corticosteroidi, tetracosactide (sistemici)

Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosodica dovuta ai corticosteroidi).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati relativi all'uso di indapamide nelle donne in gravidanza non sono disponibili o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). L'esposizione prolungata alla tiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume del plasma materno nonché il flusso sanguigno uteroplacentare, che possono provocare ischemia feto-placentare e ritardo della crescita.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di indapamide durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sufficienti sull'escrezione di indapamide/suoi metaboliti nel latte umano. L'indapamide è molto simile ai diuretici tiazidici, i quali sono stati associati, durante l'allattamento ad una diminuzione o anche una soppressione della produzione di latte materno. Possono manifestarsi ipersensibilità ai farmaci derivati dalle sulfonamidi e ipokaliemia.

Non può essere escluso un rischio per i neonati/bambini.

L'indapamide non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Studi di tossicità riproduttiva non hanno dimostrato effetti sulla fertilità nei ratti femmina e maschio (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo non sono attesi effetti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'indapamide non influenza il grado di vigilanza ma, in casi individuali, possono verificarsi reazioni differenti legate alla riduzione della pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento o quando viene associato un altro agente antiipertensivo.

Come risultato può essere compromessa la capacità di guidare autoveicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono reazioni di ipokaliemia, ipersensibilità, prevalentemente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione a reazioni allergiche ed asmatiche e a eruzioni maculopapulose.

I diuretici affini ai tiazidici, fra cui l'indapamide, possono provocare i seguenti effetti indesiderati raggruppati per ordine di frequenza sulla base della seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica

Patologie del sistema nervoso

Raro: vertigine, fatica, cefalea, parestesie, sonnolenza

Non noto: sincope

Patologie dell'occhio

Non noto: miopia, visione offuscata, compromissione visiva, glaucoma acuto ad angolo chiuso, versamento coroidale

Patologie psichiatriche

Non noto: confusione mentale

Patologie cardiache

Molto raro: aritmia

Non noto: torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Patologie vascolari

Molto raro: ipotensione

Non noto: ipotensione ortostatica

Patologie gastrointestinali

Non comune: vomito

Raro: nausea, costipazione, secchezza della bocca

Molto raro: pancreatite

Patologie epato-biliari

Molto raro: anomalie della funzionalità epatica

Non noto:

- in caso di insufficienza epatica, esiste la possibilità di insorgenza di un'encefalopatia epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
- epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche.

Comune: eruzioni maculo-papulose

Non comune: porpora

Molto raro: edema angioneurotico e/o orticaria, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

Non noto: possibile peggioramento di un preesistente lupus eritematoso acuto disseminato, rash. Sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non noto: spasmi muscolari, debolezza muscolare, mialgia, rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie

Molto raro: insufficienza renale

Non noto: insufficienza renale acuta

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile

Esami diagnostici

Non noto:

- elettrocardiogramma: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5);
- aumento della glicemia e della uricemia durante il trattamento: l'appropriatezza dell'impiego di questi diuretici deve essere attentamente valutata nei pazienti con gotta o diabete;
- lieve aumento dell'azoto ureico;
- livelli elevati degli enzimi epatici.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune:

ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4)

Non comune:

iponatriemia (vedere paragrafo 4.4)

Raro:

ipocloremia

ipomagnesemia

Molto raro:

ipercalcemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante gli studi clinici di fase I e III che hanno confrontato indapamide 1,5 mg e 2,5 mg, l'analisi dei livelli di potassio plasmatico ha mostrato un effetto dose-dipendente dell'indapamide:

- Indapamide 1.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 10% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 4% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 25% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 10% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,41 mmol/l.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'indapamide non ha mostrato tossicità fino a 40 mg, ossia 16 volte la dose terapeutica.

I segni dell'intossicazione acuta si manifestano soprattutto con turbe dell'equilibrio idroelettrolitico (iponatriemia, ipokaliemia). Clinicamente, possibilità di nausea, vomito, ipotensione, crampi, vertigini, sonnolenza, stato confusionale, poliuria od oliguria fino ad una possibile anuria (per ipovolemia).

Le misure di soccorso iniziali devono prevedere una rapida eliminazione delle sostanze ingerite mediante lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivato; quindi la normalizzazione dell'equilibrio idroelettrolitico in un centro specializzato.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici ad azione diuretica minore, escluse le tiazidi sulfonamidi, non associate. Codice ATC: C03BA11

L'indapamide è un derivato della sulfonamide con un anello indolico, farmacologicamente affine ai diuretici tiazidici, che agisce inibendo il riassorbimento del sodio nel segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minor misura, quella del potassio e del magnesio, aumentando così la diuresi e svolgendo una azione antiipertensiva.

La sua attività antiipertensiva compare a dosi che mostrano attività diuretiche molto deboli.

Come altri diuretici, l'attività vascolare di indapamide sembra implicare:

- una riduzione della contrattilità della fibra muscolare liscia vasale correlata alla modifica degli scambi ionici transmembrana, soprattutto di calcio;
- una stimolazione della sintesi della prostaglandina PGE₂ e della sintesi della prostaciclina PGI₂ che ha attività vasodilatatrice e anti-aggregante piastrinica.

L'indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra, grazie ad una significativa riduzione nello spessore delle pareti ventricolari.

Inoltre, a breve, medio e lungo termine, è stato dimostrato nel soggetto iperteso che l'indapamide:

- non interferisce con il metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL-colesterolo;
- non interferisce con il metabolismo dei carboidrati, anche nell'iperteso diabetico.

Oltre una certa dose i diuretici tiazidici e affini hanno un plateau di effetto terapeutico, mentre continuano ad aumentare gli effetti indesiderati. Se il trattamento è inefficace la dose non deve essere aumentata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto gastrointestinale (biodisponibilità 93%).

Le concentrazioni del picco plasmatico compaiono tra 1 e 2 ore dopo l'assunzione di una dose singola di 2,5 mg.

Distribuzione

Il legame dell'indapamide con le proteine plasmatiche è di circa il 75%.

L'emivita di eliminazione plasmatica è compresa tra 14 e 24 ore (media 18 ore).

Rispetto alla somministrazione singola, somministrazioni ripetute di indapamide aumentano i livelli di concentrazione plasmatici fino a raggiungere l'equilibrio (plateau) che si mantiene ulteriormente stabile senza fenomeni di accumulo.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'eliminazione è essenzialmente urinaria (70% della dose) con una clearance del 60-80% della clearance totale e fecale (22 %) sotto forma di metaboliti inattivi.

La percentuale di prodotto non modificato trovato nelle urine è il 15% dimostrando che indapamide è escreta per la maggior parte sotto forma di metaboliti.

Soggetti ad alto rischio

I parametri farmacocinetici rimangono immutati nei pazienti affetti da insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dosi molto elevate somministrate per via orale a differenti specie animali (da 40 a 8.000 volte la dose terapeutica) hanno dimostrato un'esacerbazione delle proprietà diuretiche dell'indapamide.

Gli studi di tossicità acuta hanno evidenziato che i principali sintomi di avvelenamento, quali bradipnea e vasodilatazione periferica, evidenziati in seguito a somministrazione endovenosa o intraperitoneale di indapamide, sono correlati alla sua azione farmacologica. Negli studi sperimentali l'indapamide non ha evidenziato proprietà mutagene né carcinogeniche.

Studi di tossicità riproduttiva non hanno dimostrato embriotossicità e teratogenicità.

La fertilità non è stata compromessa nei ratti né maschi né femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa:

Amido di mais

Lattosio monoidrato

Povidone

Magnesio stearato

Talco

Rivestimento (filmatura):

Cera d'api bianca

Titanio diossido

Glicerolo

Laurilsolfato di sodio

Ipromellosa

Macrogol 6000

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 30 compresse in blister alluminio/PVC.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

Rappresentante per l'Italia:
SERVIER ITALIA S.p.A.
Via Luca Passi, 85
00166 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024032017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 1979
Data del rinnovo più recente: 22 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Natrilix 1,5 mg compresse a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio prolungato contiene 1,5 mg di indapamide.
Eccipiente con effetti noti: 124,5 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.
Compressa rivestita con film, bianca, rotonda.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Natrilix 1,5 mg compresse a rilascio prolungato è indicato nell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una compressa ogni 24 ore, preferibilmente al mattino, da deglutire intera con acqua, senza masticare.
A posologie superiori l'attività antiipertensiva dell'indapamide non aumenta, mentre risulta incrementato il suo effetto saluretico.

Popolazioni speciali

Pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4):

Il trattamento è controindicato in caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

La tiazide e i diuretici affini sono completamente efficaci soltanto quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Il trattamento è controindicato in caso di grave compromissione epatica.

Anziani (vedere paragrafo 4.4)

Nell'anziano, la creatininemia deve essere aggiustata sull'età, al peso corporeo e al sesso. I pazienti anziani possono essere trattati con Natrilix 1,5 mg compresse a rilascio prolungato quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Natrilix 1,5 mg compresse a rilascio prolungato nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora accertate. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, alle altre sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale grave.
- Encefalopatia epatica o grave compromissione della funzionalità epatica.
- Ipokaliemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

In caso di funzionalità epatica compromessa, i diuretici tiazidico-affini possono causare, specialmente in caso di squilibrio elettrolitico, una encefalopatia epatica che può progredire fino al coma epatico. Se ciò dovesse accadere, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

Fotosensibilità

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con tiazidi e diuretici tiazidico-affini (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di interrompere il trattamento nel caso si manifesti una reazione di fotosensibilità durante il trattamento. In caso sia comunque necessaria la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o a raggi artificiali UVA.

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Speciali precauzioni di impiego

- **Equilibrio idroelettrolitico**

• Sodio ematico

Deve essere controllata sia prima di iniziare la terapia che successivamente ad intervalli regolari di tempo. Poiché la diminuzione del sodio ematico può inizialmente essere asintomatica, è essenziale un regolare controllo della stessa e ancora più frequentemente nei soggetti anziani e nei pazienti cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Qualsiasi trattamento con diuretico può causare iponatriemia, talvolta con conseguenze molto serie. Iponatriemia con ipovolemia possono essere responsabili della disidratazione e della ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloruro può portare a un'alcalosi metabolica secondaria compensatoria: l'incidenza e l'entità di questo effetto sono lievi.

• Potassio plasmatico

La deplezione del potassio con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici ed affini. L' ipokaliemia può causare disturbi muscolari. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi, principalmente nel contesto di severa ipokaliemia. Il rischio di insorgenza di una ipokaliemia (<3,4 mmol/l) deve essere prevenuto soprattutto nelle popolazioni a rischio, quali i soggetti anziani, quelli denutriti e/o politrattati, i pazienti cirrotici con edema e ascite, con malattie coronariche e insufficienza cardiaca. In tali situazioni, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei digitalici e il rischio di aritmie.

Sono a rischio anche i soggetti che presentano un intervallo QT lungo, sia di origine congenita che iatrogena. L'ipokaliemia, come la bradicardia, è inoltre un fattore che predispone all'insorgenza di gravi aritmie, in particolare le torsioni di punta, potenzialmente fatali.

In tutte le condizioni sopra descritte, si richiede un controllo più frequente del potassio plasmatico. Il primo controllo del potassio plasmatico deve essere effettuato durante la prima settimana dall'inizio del trattamento. L'accertamento di un'ipokaliemia ne richiede la correzione. L'ipokaliemia riscontrata in associazione con una bassa concentrazione sierica di magnesio può essere refrattaria al trattamento a meno che non venga corretto il magnesio sierico.

• Magnesio plasmatico

I diuretici tiazidici e affini, inclusa indapamide, possono aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

• Calcio plasmatico

I diuretici tiazidici e affini possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un lieve e transitorio aumento della calcemia. Una ipercalcemia accertata può essere secondaria ad un precedente iperparatiroidismo non diagnosticato.

Il trattamento deve essere interrotto prima di controllare la funzionalità paratiroidea.

- **Glucosio ematico**

Il controllo del glucosio ematico è importante nei pazienti diabetici, soprattutto in presenza di ipokaliemia.

- **Acido urico**

La tendenza agli attacchi di gotta può risultare aumentata nei pazienti iperuricemici.

- **Funzionalità renale e diuretici**

La tiazide e i diuretici affini sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa (creatininemia sotto il livello di 25 mg/l, ossia 220 µmol/l nell'adulto). Nel soggetto anziano, la creatininemia deve essere aggiustata in funzione dell'età, del peso e del sesso. L'ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio indotta dal diuretico all'inizio della terapia, induce una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può portare ad un incremento dell'urea ematica e della creatinina plasmatica. Questa transitoria insufficienza renale funzionale è senza conseguenze nel soggetto con funzionalità renale normale, ma può aggravare una insufficienza renale preesistente.

- **Atleti**

Gli atleti devono essere informati che questo medicinale contiene una sostanza attiva che può dare effetti positivi ai test anti-doping.

- **Versamento coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario**

Sulfamidici, o derivati dei sulfamidici, possono causare una reazione idiosincratca con conseguente versamento coroidale con difetto del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere la somministrazione del farmaco più rapidamente possibile. Potrebbero essere necessari trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere un pregresso con sulfamidici o allergia alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

Litio

Si riscontra un aumento del litio plasmatico con segni di sovradosaggio, come con una dieta priva di sodio (ridotta escrezione del litio urinario). Se l'uso di diuretici si rende comunque necessario, si richiedono un attento monitoraggio del litio plasmatico e un adattamento della posologia.

Combinazioni che richiedono precauzioni di impiego

Farmaci che causano “torsioni di punta” come, ma non limitato a:

- agenti antiaritmici della classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide),
- agenti antiaritmici della classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide),
- alcuni antipsicotici:
fenotiazine (ad es. clorpromazina, ciamemazina, levopromazina, tioridazina, trifluoperazina)
benzamidici (ad es. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride)
butirrofenoni (ad es. droperidolo, aloperidolo)
altri antipsicotici (ad es. pimozide),
- altri farmaci (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamina e.v., metadone, astemizolo, terfenadina).

Aumento del rischio di aritmie ventricolari, specialmente torsioni di punta (l'ipokaliemia è un fattore di rischio).

Controllare l'ipokaliemia e correggerla, se necessario, prima di somministrare questa combinazione. Monitoraggio clinico, degli elettroliti plasmatici e dell'ECG.

Utilizzare farmaci che non causano torsioni di punta in presenza di ipokaliemia.

Antinfiammatori non steroidei (via sistemica), compresi gli inibitori selettivi della COX-2, dosi elevate di acido acetilsalicilico (> 3 g/die)

Possibile riduzione dell'effetto antiipertensivo dell'indapamide.

Rischio di insufficienza renale acuta nel paziente disidratato (diminuzione della filtrazione glomerulare). Si raccomanda pertanto di idratare il paziente e di controllare la funzionalità renale all'inizio della terapia.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)

Esiste il rischio di improvvisa ipotensione e/o di insufficienza renale acuta se il trattamento con un ACE-inibitore viene iniziato in presenza di una preesistente deplezione di sodio (in particolare nei soggetti con stenosi dell'arteria renale).

Nell'ipertensione arteriosa, quando un precedente trattamento diuretico può aver causato una deplezione di sodio, è necessario:

- o interrompere il diuretico 3 giorni prima dell'inizio della terapia con l'ACE-inibitore e se necessario reintrodurre un diuretico ipokaliemizzante;

- o somministrare dosi iniziali ridotte di ACE-inibitore aumentandole gradualmente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia, iniziare con una dose di ACE-inibitore molto bassa, possibilmente dopo una riduzione della dose del diuretico ipokaliemizzante associato.

In tutti i casi, controllare la funzionalità renale (creatinina plasmatica) durante le prime settimane di trattamento con un ACE-inibitore.

Altri composti che possono causare ipokaliemia: amfotericina B (e.v.), glico e mineralocorticoidi (sistemici), tetracosactide, lassativi stimolanti

Aumento del rischio di ipokaliemia (effetto additivo).

Controllare il potassio plasmatico e, se necessario, correggerlo. Ciò deve essere particolarmente tenuto presente in caso di concomitante terapia digitalica. Impiegare lassativi non stimolanti.

Baclofene

Aumento dell'effetto antiipertensivo.

Idratare il paziente; controllare la funzionalità renale all'inizio della terapia.

Digitalici

La riduzione dei livelli di potassio e/o di magnesio predispone agli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio, magnesio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

Associazioni che richiedono particolare attenzione

Allopurinolo:

Il trattamento concomitante con indapamide può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Associazioni da prendere in considerazione

Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene)

Sebbene tali combinazioni razionali siano utili in alcuni pazienti, si potrebbero verificare ipokaliemia o iperkaliemia (specialmente in pazienti affetti da insufficienza renale o diabete).

Il potassio plasmatico e l'ECG devono essere controllati e, se necessario, la terapia deve essere rivista.

Metformina

Aumento del rischio di acidosi lattica indotta dalla metformina, a causa della possibilità di un'insufficienza renale funzionale associata all'uso di diuretici, specialmente diuretici dell'ansa.

Non usare metformina quando la creatinina plasmatica oltrepassa i 15 mg/l (135 µmol/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 µmol/l) nella donna.

Mezzi di contrasto iodati

In presenza di disidratazione indotta da diuretici, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono usate dosi elevate di mezzi di contrasto iodati.

Reidratare il paziente prima della somministrazione del composto iodato.

Antidepressivi imipramino-simili, neurolettici

Aumento dell'effetto antiipertensivo e del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Sali di calcio

Rischio di ipercalcemia da ridotta eliminazione urinaria di calcio.

Ciclosporina, tacrolimus

Rischio di incremento della creatininemia senza alcuna modificazione dei livelli di ciclosporina circolante, anche in assenza di deplezione idrosodica.

Corticosteroidi, tetracosactide (sistemici)

Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosodica dovuta ai corticosteroidi).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di indapamide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). L'esposizione prolungata a tiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume del plasma materno nonché il flusso sanguigno utero-placentare, che possono provocare ischemia feto-placentare e ritardo della crescita.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di indapamide durante la gravidanza.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di indapamide/metaboliti nel latte materno umano. Possono manifestarsi ipersensibilità ai farmaci derivati delle sulfonamidi e ipokaliemia. Un rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. L'indapamide è strettamente correlata ai diuretici tiazidici che sono stati associati, durante l'allattamento con latte materno, alla riduzione o anche alla soppressione della lattazione.

L'indapamide non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Studi di tossicità riproduttiva non hanno evidenziato effetti sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3). Non sono previsti effetti sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'indapamide non influenza il grado di vigilanza ma, in casi individuali, possono verificarsi reazioni differenti legate alla riduzione della pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento o quando viene associato un altro agente antiipertensivo.

Come risultato può essere compromessa la capacità di guidare autoveicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono reazioni di ipokaliemia, ipersensibilità, prevalentemente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione a reazioni allergiche ed asmatiche e a eruzioni maculopapulose.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Durante il trattamento con indapamide sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati come segue in base alla frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($\geq 1/100.000$, $< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Agranulocitosi	Molto raro
	Anemia aplastica	Molto raro
	Anemia emolitica	Molto raro
	Leucocitopenia	Molto raro
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4))	Comune
	Ipercalcemia	Molto raro
	Ipocloremia	Raro
	Ipomagnesemia	Raro
	Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Vertigini	Raro
	Fatica	Raro
	Cefalea	Raro
	Parestesia	Raro
	Sincope	Non nota
Patologie dell'occhio	Miopia	Non nota
	Visione annebbiata	Non nota
	Compromissione visiva	Non nota
	Glaucoma acuto ad angolo chiuso	Non nota
	Versamento coroidale	Non nota
Patologie cardiache	Aritmia	Molto raro
	Torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Vomito	Non comune
	Nausea	Raro
	Costipazione	Raro
	Secchezza della bocca	Raro

	Pancreatite	Molto raro
Patologie epatobiliari	Anomala funzionalità epatica	Molto raro
	Possibile insorgenza di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Non nota
	Epatite	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni di ipersensibilità	Comune
	Eruzioni maculo-papulose	Comune
	Porpora	Non comune
	Angioedema	Molto raro
	Orticaria	Molto raro
	Necrolisi epidermica tossica	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro
	Possibile peggioramento di un preesistente lupus eritematoso acuto disseminato	Non nota
	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Non nota
	Debolezza muscolare	Non nota
	Mialgia	Non nota
	Rabdomiolisi	Non nota
Esami diagnostici	Elettrocardiogramma: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non nota
	Glucosio ematico aumentato (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
	Acido urico ematico aumentato (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
	Livelli di enzimi epatici elevati	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante gli studi clinici di fase I e III che hanno confrontato indapamide 1,5 mg e 2,5 mg, l'analisi dei livelli di potassio plasmatico ha mostrato un effetto dose-dipendente dell'indapamide:

- Indapamide 1.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 10% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 4% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 25% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 10% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,41 mmol/l.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'indapamide non ha mostrato tossicità fino a 40 mg, ossia 27 volte la dose terapeutica.

I segni dell'intossicazione acuta si manifestano soprattutto con disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico (iponatriemia, ipokaliemia). Clinicamente, possibilità di nausea, vomito, ipotensione, crampi, vertigini, sonnolenza, stato confusionale, poliuria od oliguria fino ad una possibile anuria (per ipovolemia).

Gestione

Le misure di soccorso iniziali devono prevedere una rapida eliminazione delle sostanze ingerite mediante lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo; quindi la normalizzazione dell'equilibrio idroelettrolitico, in un centro specializzato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sulfonamidi non associati, codice ATC: C03BA11

Meccanismo d'azione

L'indapamide è un derivato della sulfonamide con un anello indolico, farmacologicamente affine ai diuretici tiazidici, che agisce inibendo il riassorbimento del sodio nel segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minor misura, quella del potassio e del magnesio, aumentando così la diuresi e svolgendo una azione antiipertensiva.

Effetti farmacodinamici

Le sperimentazioni di fase II e III hanno mostrato in monoterapia un effetto antiipertensivo persistente per 24 ore, che compare a dosi alle quali le proprietà diuretiche appaiono solo di moderata intensità.

L'attività antiipertensiva dell'indapamide è correlata ad un miglioramento della compliance delle arterie e ad una riduzione della resistenza arteriolare e periferica totale. L'indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose, la tiazide e i diuretici affini hanno un plateau di effetto terapeutico, mentre continuano ad aumentare gli effetti indesiderati. Se il trattamento è inefficace la dose non deve essere aumentata.

Inoltre, a breve, medio e lungo termine, è stato dimostrato nel soggetto iperteso che l'indapamide:

- non interferisce con il metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL - colesterolo;
- non interferisce con il metabolismo dei carboidrati, anche nell'iperteso diabetico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Indapamide 1,5 mg è disponibile in una formulazione a rilascio prolungato composta da un sistema a matrice nel quale il principio attivo è disperso in un supporto che permette il rilascio prolungato

Assorbimento

La frazione d'indapamide rilasciata è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto gastrointestinale.

L'assunzione di cibo aumenta leggermente la velocità di assorbimento del farmaco, ma non ne influenza la quantità assorbita.

Il picco plasmatico compare circa 12 ore dopo l'assunzione di una dose singola. La somministrazione ripetuta riduce la variazione delle concentrazioni plasmatiche tra due dosi. Esiste una variabilità intraindividuale.

Distribuzione

Il legame dell'indapamide con le proteine plasmatiche è di circa il 79%.
L'emivita di eliminazione plasmatica è compresa tra 14 e 24 ore (media 18 ore).
Lo stato stazionario è raggiunto dopo 7 giorni.
Le somministrazioni ripetute non comportano fenomeni di accumulo.

Metabolismo

L'eliminazione è essenzialmente urinaria (70 % della dose) e fecale (22 %) sotto forma di metaboliti inattivi.

Soggetti ad alto rischio

I parametri farmacocinetici rimangono immutati nei pazienti affetti da insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sperimentali indapamide non ha evidenziato proprietà mutagene né carcinogeniche. Dosi molto elevate somministrate per via orale a differenti specie animali (da 40 a 8.000 volte la dose terapeutica) hanno dimostrato un'esacerbazione delle proprietà diuretiche dell'indapamide. Gli studi di tossicità acuta hanno evidenziato che i principali sintomi di avvelenamento in seguito a somministrazione endovenosa o intraperitoneale di indapamide sono correlati alla sua azione farmacologica, p.e. bradipnea e vasodilatazione periferica. Studi di tossicità riproduttiva non hanno evidenziato effetti embriotossici o teratogeni. La fertilità non è stata compromessa nei ratti né maschi né femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa:

Silice colloidale anidra
Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Povidone

Rivestimento (filmatura)

Glicerolo
Ipromellosa
Macrogol 6000
Magnesio stearato
Titanio diossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 compresse in blister (PVC/Alluminio).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024032031 30 compresse
AIC n. 024032068 60 compresse

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 24 giugno 1996
Data di primo rinnovo: 25 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO