

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INDAPAMIDE Sandoz 2,5 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene: 2,5 mg di indapamide

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita contiene circa 59,21 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

1 compressa rivestita (2,5 mg) al mattino.

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 minimamente ridotta.

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 ed una riduzione del dosaggio nell'insufficienza epatica dovrà essere effettuata.

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 INDAPAMIDE SANDOZ 2,5 mg quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

Popolazione pediatrica:

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità 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 cerebrovascolari recenti. Feocromocitoma e sindrome di Conn.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di funzionalità epatica compromessa, i diuretici tiazidici e affini possono causare una encefalopatia epatica, in particolare in caso di squilibrio elettrolitico. 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).

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso.

I sintomi comprendono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro poche ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Equilibrio idroelettrolitico

Periodici controlli del quadro elettrolitico devono essere effettuati durante la terapia con indapamide;

Natremia

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

Kaliemia

La deplezione del potassio con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici ed affini. 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 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).

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.

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. E' necessario interrompere la somministrazione di INDAPAMIDE SANDOZ prima di eseguire i tests di funzionalità paratiroidea.

Funzionalità renale e diuretici

I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o poco 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 renale funzionale è senza conseguenze nel soggetto con funzione renale normale, ma può aggravare una insufficienza renale preesistente.

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.

Altre informazioni

Durante il trattamento può presentarsi una lieve alcalosi ipocloremica che non richiede trattamenti specifici tranne in pazienti affetti da malattie epatiche o renali

Come per i diuretici tiazidici si può verificare una riduzione del Protein Bound Iodine senza segni di disfunzione tiroidea.

Non sono stati segnalati fenomeni di "rebound" dopo sospensione del trattamento.

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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

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"

- antiaritmici della classe Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide),
- antiaritmici della classe III (amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide),
- alcuni antipsicotici:
 - fenotiazine (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride)
 - butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo);
 - altri farmaci: bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamina e.v.

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 salicilico ($\geq 3\text{g/die}$)

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 (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.), glicocorticoidi (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, adattare la terapia.

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 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

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 e di usare 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 ipokaliemia, reazioni di 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 nota (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 nota: sincope

Patologie dell'occhio:

Non nota: miopia, visione offuscata, compromissione visiva, glaucoma ad angolo chiuso, effusione coroidale

Disturbi psichiatrici

Non nota: confusione mentale

Patologie cardiache

Molto raro: aritmia

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

Patologie vascolari

Molto raro: ipotensione

Non nota: ipotensione ortostatica

Patologie gastrointestinali

Non comune: vomito

Raro: intolleranza gastrointestinale, nausea, costipazione, secchezza della bocca

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto raro: anomalie della funzionalità epatica

Non nota:

- 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

INDAPAMIDE - SPA 01/98

Pagina 6 di 9

6/9

Documento reso disponibile da AIFA il 20/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Comune: Reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche e a eruzioni maculo papulose.

Non comune: porpora

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

Raro: crampi muscolari

Non nota: cadute, debolezza muscolare, mialgia, rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie

Molto raro: insufficienza renale

Non nota: insufficienza renale acuta

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: astenia

Esami diagnostici

Non nota:

- 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: ipokalemia. (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: iponatriemia con ipovolemia responsabile della disidratazione e di 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

Molto raro: ipercalcemia

- Raro: ipocloremia.

Raro: ipomagnesemia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzione erettile.

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

INDAPAMIDE - SPA 01/98

Pagina 7 di 9

7/9

Documento reso disponibile da AIFA il 20/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (iponatremia, 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.

E' necessario adottare adeguate misure sintomatiche di assistenza alla funzione respiratoria e cardiocircolatoria.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Derivato sulfamidico non tiazidico a nucleo indolico, appartenente alla famiglia dei diuretici, l'indapamide esercita nell'uomo iperteso, alla dose di 2,5 mg al giorno, un'attività antipertensiva prolungata.

Gli studi dose-effetto hanno dimostrato che a 2,5 mg al giorno l'effetto antipertensivo è massimo mentre l'effetto diuretico è ridotto e clinicamente non evidente.

A dosi superiori l'azione antipertensiva non aumenta mentre si amplifica l'effetto diuretico.

Alla dose antipertensiva di 2,5 mg al giorno, l'indapamide riduce l'ipereattività vascolare dell'iperteso alla noradrenalina e diminuisce le resistenze periferiche totali e le resistenze arteriolari.

L'indapamide svolge la sua attività farmacologica attraverso un doppio meccanismo d'azione: determina una contrazione del volume plasmatico in seguito ad inibizione del riassorbimento del sodio a livello dell'epitelio tubolare-distale, e riduce le resistenze periferiche normalizzando la ipereattività vasale attraverso una azione diretta, probabilmente in seguito a riduzione degli scambi ionici attraverso la membrana delle pareti vascolari.

Una nuova teoria propone che l'attività vasale ed ipotensiva sia dovuta alla situazione della sintesi delle prostaglandine PGE₂ e della sintesi della prostaciclina PGI₂ vasodilatatrice e anti-aggregante.

Numerosi studi hanno recentemente dimostrato che, anche in terapie a lungo termine, al dosaggio raccomandato, l'indapamide:

- riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra
- non presenta effetti negativi né sul metabolismo lipidico non influenzando significativamente i livelli di trigliceridi, LDL o il rapporto LDL/HDL, né sul metabolismo glucidico.

Nell'uomo iperteso diabetico è stata osservata una normalizzazione della pressione arteriosa ed una riduzione significativa della microalbuminuria dopo somministrazione prolungata d'indapamide.

Il farmaco non modifica di solito la gittata né la frequenza cardiaca e non riduce in maniera significativa il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare.

L'associazione d'indapamide ad altri antipertensivi (betabloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori) ha portato ad un miglioramento degli effetti antipertensivi in confronto a quelli osservati in monoterapia.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo: il picco plasmatico massimo è raggiunto nell'uomo entro la prima e la seconda ora dopo somministrazione di una singola dose orale.

L'emivita biologica è di 18 ore. La distribuzione avviene nella totalità dell'organismo. Il 60% del prodotto è escreto per via urinaria.

Al picco di concentrazione plasmatica, troviamo il 75% di indapamide immodificata e il 25% di metaboliti; a livello urinario, invece, l'indapamide immodificata non rappresenta che il 5% dei prodotti d'escrezione.

La percentuale di legame alle proteine plasmatiche è del 79%.

La somministrazione ripetuta di indapamide non modifica la cinetica del prodotto in rapporto alla somministrazione unica, evitando così i rischi di accumulo; circa il 60% del farmaco è escreto con le urine entro 48 ore.

Non sono state notate variazioni significative nella farmacocinetica dell'indapamide dopo somministrazione in pazienti anziani.

L'indapamide non viene eliminata dal circolo dall'emodialisi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e cronica sono stati condotti su topi, ratti, conigli e cani sia per via orale che parenterale senza dimostrare alcun tipo di rischio tossicologico.

In particolare, nel topo e nel ratto, la DL₅₀ per somministrazione orale è risultata superiore a 3 g/kg.

Tossicità cronica: l'indapamide risulta perfettamente tollerata nel ratto, dopo somministrazione per os per 24 settimane alle dosi di 3 e 10 mg/kg.

Nel cane l'indapamide risulta perfettamente tollerata alla dose di 2 mg/kg per 16 settimane. Le prove di tossicità fetale e di teratogenesi eseguite nel ratto e nel coniglio sono risultate negative.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais

glicerolo

lattosio monoidrato

ipromellosa

magnesio stearato

polietilenglicole 6000

povidone

sodio laurilsolfato

talco

titanio diossido.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 30 compresse in blister di PVC/Alluminio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033832015 – “2,5 mg compresse rivestite – 30 compresse in blister PVC/AL”

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 Marzo 2000 / 6 Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO