

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Indapamide Mylan Generics Italia 1,5 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film a rilascio prolungato contiene 1,5 mg di indapamide.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film a rilascio prolungato contiene 144,22 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film a rilascio prolungato.

Compresse bianche, rotonde, rivestite con film.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Una compressa ogni 24 ore, preferibilmente al mattino, da ingerire intera con acqua, senza masticarla. A dosi elevate l'effetto antipertensivo di indapamide non migliora ma aumenta l'effetto saluretico.

Insufficienza renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Il trattamento è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

Le tiazidi ed i relativi diuretici sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

Anziani (vedere paragrafo 4.4)

Negli anziani, la creatinina plasmatica deve essere adattata in relazione a età, peso e sesso. I pazienti anziani possono essere trattati con Indapamide Mylan Generics Italia 1,5 mg 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 nei pazienti con compromissione epatica grave.

Bambini ed adolescenti

Indapamide Mylan Generics Italia 1,5 mg non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità all'indapamide, ad altre sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Grave insufficienza renale.
- Encefalopatia epatica o grave compromissione della funzionalità epatica.
- Ipotassiemia.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

In caso di compromissione della funzionalità epatica, i diuretici tiazidici possono causare encefalopatia epatica, particolarmente in caso di squilibrio elettrolitico. Se questo avviene, la somministrazione del diuretico deve essere sospesa immediatamente.

Fotosensibilità

Casi di fotosensibilità sono stati riportati con le tiazidi ed i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento compare fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessaria una risomministrazione di indapamide, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o a raggi UVA artificiali.

Eccipienti

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Speciali precauzioni di impiego

- Equilibrio idro-elettrolitico

- Sodio plasmatico

Deve essere misurato prima di iniziare il trattamento e poi ad intervalli regolari. Qualsiasi trattamento diuretico può causare iposodiemia, a volte con conseguenze molto serie. La diminuzione del sodio plasmatico può essere asintomatica all'inizio e pertanto un regolare monitoraggio è essenziale, e deve essere ancora più frequente negli anziani e nei pazienti cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Iposodiemia e 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 di potassio con ipopotassiemia è il rischio maggiore della tiazide e dei diuretici tiazidici. Il rischio di insorgenza di ipopotassiemia (< 3.4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcune popolazioni ad alto rischio, ad es. anziani, pazienti malnutriti e/o in politerapia, cirrotici con edema ed ascite, pazienti con malattie delle coronarie ed insufficienza cardiaca. In tali situazioni, l'ipopotassiemia aumenta la tossicità cardiaca dei preparati a base di digitale ed il rischio di aritmie.

Soggetti con intervalli QT lunghi sono pure a rischio, sia che l'origine sia congenita o iatrogena. L'ipopotassiemia e così pure la bradicardia, sono fattori predisponenti per l'insorgenza di gravi aritmie, in particolare torsioni di punta potenzialmente fatali.

Un monitoraggio più frequente del potassio plasmatico è richiesto in tutte le situazioni indicate sopra. La prima misurazione del potassio plasmatico deve essere ottenuta durante la prima settimana successiva all'inizio del trattamento.

La scoperta di un'ipopotassiemia richiede la sua correzione.

- **Calcio plasmatico**

La tiazide ed i relativi diuretici possono diminuire l'escrezione urinaria e causare un lieve e transitorio aumento del calcio plasmatico. Una ipercalcemia franca può essere dovuta ad un precedente iperparatiroidismo non diagnosticato. Il trattamento deve essere sospeso prima degli esami della funzionalità delle paratiroidi.

- **Glucosio ematico**

Il monitoraggio del glucosio ematico è importante nei diabetici, particolarmente in presenza di ipopotassiemia.

- **Acido urico**

La tendenza ad attacchi di gotta può aumentare in pazienti iperuremici.

- **Funzionalità renale e diuretici**

La tiazide ed i relativi diuretici sono completamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa (creatinina plasmatica inferiore a livelli dell'ordine di 25 mg/l, cioè 220 micromoli/l in un adulto). Negli anziani questi valori della creatinina devono essere adattati in funzione di età, peso e sesso.

Iповolemia, secondaria alla perdita di liquidi e di sodio indotta da diuretici all'inizio del trattamento, causa una riduzione della filtrazione glomerulare. Questo può portare ad un aumento dell'urea ematica e della creatinina plasmatica. Tale insufficienza renale funzionale transitoria non ha conseguenze negli individui con funzione renale normale ma può peggiorare un'insufficienza renale preesistente.

- **Atleti**

Si segnala all'attenzione degli atleti il fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può dare luogo a reazioni positive nei test anti-doping.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni che non sono raccomandate

Litio

Aumenti del litio plasmatico con segni di sovradosaggio, come in una dieta povera di sali (diminuzione dell'escrezione urinaria di litio). Tuttavia se l'uso di diuretici è necessario, si richiede un accurato monitoraggio del litio plasmatico e l'aggiustamento della dose.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Farmaci che inducono "torsioni di punta"

- antiaritmici di classe Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici:

fenotiazine (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride)

butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo),

altri: bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamina e.v.

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

Monitorare l'ipopotassiemia e correggerla, se necessario, prima di introdurre questa associazione. Monitoraggio clinico e degli elettroliti ed ECG.

Usare sostanze che non hanno lo svantaggio di causare torsioni di punta in presenza di ipopotassiemia.

FANS (via sistemica) inclusi inibitori selettivi COX-2, elevate dosi di acido salicilico (≥ 3 g/die)

Possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di indapamide. Rischio di insufficienza renale acuta in pazienti disidratati (diminuzione della filtrazione glomerulare). Idratare il paziente e monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.

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

Rischio di ipotensione improvvisa e/o insufficienza renale acuta quando si inizia un trattamento con un ACE-inibitore in presenza di pre-esistente deplezione del sodio (particolarmente in pazienti con stenosi dell'arteria renale).

Nell'*ipertensione*, quando un precedente trattamento con diuretici può aver causato deplezione di sodio, è necessario:

- sospendere il diuretico 3 giorni prima di iniziare il trattamento con un ACE-inibitore e se necessario ripartire con un diuretico risparmiatore di potassio,
- oppure somministrare una bassa dose iniziale di ACE-inibitore ed aumentare la dose gradualmente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia, iniziare con una dose molto bassa di ACE-inibitore, possibilmente dopo una riduzione della dose del diuretico a effetto ipokaliemico assunto contemporaneamente.

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

Altri composti che causano ipopotassiemia: amfotericina B (e.v.), gluco- e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti

Aumento del rischio di ipopotassiemia (effetto additivo). Monitorare il potassio plasmatico e correggerlo se necessario. Deve essere tenuto particolarmente presente in caso di trattamento concomitante con digitale. Non usare lassativi stimolanti.

Baclofene

Aumento dell'effetto antipertensivo. Idratare il paziente, monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.

Preparati a base di digitale

L'ipopotassiemia predispone agli effetti tossici della digitale. Monitorare il potassio plasmatico e l'ECG e, se necessario, adattare il trattamento.

Associazioni da tenere in considerazione:

Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene)

Mentre associazioni razionali sono utili in alcuni pazienti, possono comunque comparire ipopotassiemia o iperpotassiemia (particolarmente in pazienti con insufficienza renale o diabete). Il potassio plasmatico e l'ECG devono essere monitorati e, se necessario, rivedere il trattamento.

Metformina

Aumento del rischio di acidosi lattica indotta da metformina a causa della possibilità di insufficienza della funzionalità renale associata ai diuretici ed in particolare con i diuretici

dell'ansa. Non usare metformina quando la creatinina plasmatica supera 15 mg/l (135 micromoli/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 micromoli/l) nella donna.

Mezzi iodati di contrasto

In presenza di disidratazione causata da diuretici vi è un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, particolarmente quando si usano ampie dosi di mezzi di contrasto iodati. Reidratare prima della somministrazione di composti iodati.

Antidepressivi imipramina-simili, neurolettici

Effetti antipertensivi ed aumentato rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Calcio (sali)

Rischio di ipercalcemia dovuto alla diminuzione dell'eliminazione urinaria del calcio.

Ciclosporine, tacrolimus

Rischio di aumento della creatinina plasmatica senza alterazioni dei livelli di ciclosporina, anche in assenza di deplezione di liquidi/sodio.

Corticosteroidi, tetracosactide (via sistemica)

Diminuzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione di liquidi/sodio 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 dovrebbe essere usata 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

Indapamide non influenza la vigilanza ma possono comparire, in casi individuali, diverse reazioni in relazione alla diminuzione della pressione sanguigna, specialmente all'inizio del trattamento o quando si aggiunge un altro agente antipertensivo. Di conseguenza la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere alterata.

4.8. Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

Durante gli studi clinici, l'ipokaliemia (concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l) è stata osservata 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.

La maggioranza degli effetti avversi che riguardano parametri clinici o di laboratorio sono dose-dipendenti.

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).

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto rari: ipercalcemia

Non nota:

- Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente serio in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso

Rari: vertigini, stanchezza, cefalea, parestesia

Non nota: sincope

Patologie dell'occhio:

Non nota: miopia, visione annebbiata, compromissione visiva

Patologie cardiache

Molto rari: aritmia,

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

Patologie vascolari

Molto rari: ipotensione

Patologie gastrointestinali

Non comuni: vomito

Rare: nausea, stitichezza, secchezza delle fauci

Molto rara: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto rari: anomala funzionalità epatica

Non nota: possibile insorgenza di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), epatiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: reazioni di ipersensibilità, eruzioni maculo-papulose

Non comuni: porpora

Molto rari: angioedema, orticaria, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson

Non noti: possibile peggioramento di un lupus eritematoso disseminato acuto preesistente, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Patologie renali e urinarie

Molto rara: insufficienza renale

Esami diagnostici

Non noti:

- Elettrocardiogramma: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- Glucosio ematico aumentato (vedere paragrafo 4.4)
- Acido urico ematico aumentato (vedere paragrafo 4.4)
- Livelli di enzimi epatici elevati

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

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Indapamide è risultata priva di tossicità fino a 40 mg, cioè 27 volte la dose terapeutica.

Segni di avvelenamento acuto si manifestano principalmente come alterazioni dei liquidi/elettroliti (iposodiemia, ipopotassiemia). Clinicamente, possibilità di nausea, vomito, ipotensione, crampi, vertigini, sonnolenza, confusione, poliuria o oliguria possibile anche fino all'anuria (da ipovolemia).

Gestione

Le misure iniziali includono rapida eliminazione della/e sostanza/e ingerita/e, mediante lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, seguito da ripristino dell'equilibrio liquidi/elettroliti in un centro specializzato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sulfonamidi, non associate
Codice ATC: C03BA11.

Meccanismo d'azione

Indapamide è un derivato della sulfonamide con un anello indolico, farmacologicamente correlata ai diuretici tiazidici, che agisce inibendo il riassorbimento del sodio nel segmento corticale di diluizione. Essa aumenta l'escrezione urinaria del sodio e del cloro e, in minor misura, l'escrezione di potassio e di magnesio, aumentando quindi il flusso urinario e sviluppando un'azione antiipertensiva.

Effetti farmacodinamici

Studi di fase II e III in monoterapia, hanno dimostrato un effetto antiipertensivo delle durata di 24 ore. Questo era presente a dosi a cui l'effetto diuretico era di moderata intensità.

L'attività antiipertensiva di indapamide è correlata ad un miglioramento della compliance arteriosa ed a una riduzione delle resistenze arteriolari e periferiche totali.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

La tiazide ed i diuretici tiazidici hanno un plateau dell'effetto terapeutico oltre una certa dose, mentre gli effetti avversi continuano ad aumentare. La dose non deve essere aumentata se il trattamento è inefficace.

Inoltre è stato dimostrato a breve, medio e lungo termine in pazienti ipertesi che indapamide:
- non interferisce con il metabolismo lipidico: trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo HDL
- non interferisce con il metabolismo dei carboidrati, anche in pazienti diabetici ipertesi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Indapamide 1,5 mg viene fornita in una formulazione a rilascio prolungato, basata su di un sistema a matrice in cui la sostanza è dispersa entro un supporto che permette un rilascio prolungato di indapamide.

Assorbimento

La frazione di indapamide rilasciata viene assorbita rapidamente e totalmente attraverso il tratto gastrointestinale.

Il cibo aumenta lievemente la rapidità di assorbimento ma non ha influenza sulla quantità di farmaco assorbito.

I livelli sierici di picco, dopo una dose singola, compaiono in circa 12 ore dopo l'ingestione, somministrazioni ripetute riducono la variazione dei livelli sierici tra 2 dosi. Esiste una variabilità intra-individuale.

Distribuzione

Il legame di indapamide con le proteine plasmatiche è del 79%.

L'emivita di eliminazione plasmatica è di 14 – 24 ore (media 18 ore).

Lo "steady state" viene raggiunto in 7 giorni.

La somministrazione ripetuta non porta ad accumulo.

Metabolismo

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

Soggetti ad alto rischio

I parametri farmacocinetici sono invariati in pazienti con insufficienza renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Indapamide non ha evidenziato proprietà mutagene né carcinogeniche.

Le dosi più elevate somministrate per via orale a differenti specie animali (da 40 a 8.000 volte la dose terapeutica) hanno mostrato un'esacerbazione delle proprietà diuretiche di indapamide. I principali sintomi di avvelenamento durante gli studi di tossicità acuta con indapamide somministrata per via endovenosa o intraperitoneale, erano correlati all'azione farmacologica di indapamide, cioè 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

Amido di mais pregelatinizzato

Film di rivestimento

Ipromellosa

Macrogol 6000

Titanio diossido (E171)

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 di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

10, 30, 90, 100 compresse in blister (PVC/Alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039463017 - "1,5 Mg Compresse Rivestite Con Film A Rilascio Prolungato" 30
Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n . 039463029 - "1,5 Mg Compresse Rivestite Con Film A Rilascio Prolungato" 90
Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n . 039463031 - "1,5 Mg Compresse Rivestite Con Film A Rilascio Prolungato" 100
Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n . 039463043 - "1,5 Mg Compresse Rivestite Con Film A Rilascio Prolungato" 10
Compresse In Blister Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO