



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INDAPAMIDE DOC Generici 1,5 mg compresse a rilascio prolungato rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 1,5 mg di indapamide.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa da 1,5 mg contiene 123,2 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato rivestita con film.

Compressa di colore rosa pallido, rotonda e biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso orale.

Una compressa ogni 24 ore, preferibilmente al mattino.

A dosi più elevate, l'azione anti-ipertensiva di indapamide non risulta potenziata, mentre aumenta l'effetto saluretico.

Insufficienza renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4):

In caso di grave insufficienza nella funzione renale (clearance della creatinina al di sotto di 30 ml/min), la terapia è controindicata.

I tiazidi e i diuretici correlati sono pienamente efficaci unicamente quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

Anziani (vedere paragrafo 4.4):

Negli anziani, la creatinina plasmatica va aggiustata in relazione a età, peso e sesso. I pazienti anziani possono essere trattati con INDAPAMIDE DOC Generici quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4):

In caso di grave compromissione della funzionalità epatica, il trattamento è controindicato.

Popolazione pediatrica:

L'uso di indapamide nei bambini e negli adolescenti è sconsigliato, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua).

Le compresse non devono essere frantumate né masticate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altre sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza nella funzione renale.
- Encefalopatia epatica o funzionalità epatica gravemente compromessa.
- Ipokaliemia/ipopotassiemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Quando la funzionalità epatica è compromessa, i diuretici tiazidici possono provocare encefalopatia epatica, in particolare nei casi di squilibrio elettrolitico. La somministrazione del diuretico deve essere interrotta immediatamente se si manifesta questo disturbo.

Fotosensibilità

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riferiti con i tiazidi e i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se la reazione di fotosensibilità si verifica durante il trattamento, si consiglia di interromperlo. Nel caso si renda necessaria un'ulteriore somministrazione di indapamide, si consiglia di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Eccipienti:

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

Speciali precauzioni per l'uso

Equilibrio idro-elettrolitico:

• *Concentrazione plasmatica di sodio:*

Questo parametro deve essere misurato prima di iniziare il trattamento e successivamente a intervalli regolari. Qualsiasi trattamento con diuretici può provocare iponatriaemia, a volte con conseguenze molto serie. La caduta dei livelli plasmatici di sodio può essere inizialmente asintomatica, quindi un monitoraggio regolare risulta essenziale e deve essere ancora più frequente nei pazienti anziani e in quelli cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

• *Concentrazione plasmatica di potassio:*

La deplezione di potassio con ipokaliemia è il rischio principale associato ai tiazidi e ai diuretici correlati. Il rischio di insorgenza di ipokaliemia (< 3,4 mmol/l) deve essere evitato in alcune popolazioni ad alto rischio, come gli anziani, i pazienti malnutriti e/o polimedicali, pazienti cirrotici con edema e ascite, pazienti affetti da arteriopatia coronarica e da insufficienza cardiaca. In questa situazione, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei preparati a base di digitale e i rischi di aritmie.

Anche gli individui con un intervallo QT lungo sono a rischio, sia che l'origine sia congenita sia che sia iatrogena. L'ipokaliemia, così come la bradicardia, costituisce quindi un fattore predisponente all'insorgenza di gravi aritmie, in particolare *torsioni di punta* potenzialmente fatali.

Un monitoraggio più frequente dei livelli plasmatici di potassio è necessario in tutte le situazioni indicate sopra. La prima verifica dei livelli plasmatici di potassio deve essere eseguita durante la prima settimana successiva all'inizio della terapia. Se si rileva ipokaliemia, è necessario correggerla.

• *Concentrazione plasmatica di calcio:*

I tiazidi e i diuretici correlati possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e provocare un aumento lieve e transitorio dei livelli plasmatici di calcio. Una ipercalcemia evidente può essere dovuta a un iperparatiroidismo non riconosciuto in precedenza. Il trattamento deve essere interrotto prima dell'accertamento della funzionalità della ghiandola paratiroidea.

Glicemia:

Il monitoraggio della glicemia è importante nei pazienti diabetici, in particolare in presenza di ipokaliemia.

Uricemia:

La tendenza agli attacchi di gotta può risultare aumentata nei pazienti che presentano iperuricemia.

Funzionalità renale e diuretici:

I tiazidi e i diuretici correlati sono pienamente efficaci unicamente quando la funzionalità renale è normale o solo minimamente compromessa (livelli plasmatici di creatinina al di sotto di 25 mg/l, cioè 220 µmol/l in un individuo adulto). Negli anziani, la creatinina plasmatica deve essere aggiustata in relazione a età, peso e sesso.

L'ipovolemia, causata dalla perdita di liquidi e di sodio indotta dal diuretico all'inizio della terapia determina una riduzione della filtrazione glomerulare. Questo può portare a un aumento dell'urea ematica e della creatinina plasmatica. Questa insufficienza della funzionalità renale transitoria non ha alcuna conseguenza negli individui con una funzionalità renale normale, ma può far peggiorare una insufficienza renale preesistente.

Atleti:

Gli atleti devono essere a conoscenza del fatto che questo farmaco contiene un principio attivo in grado di determinare un esito positivo dei test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni sconsigliate:

Litio:

Aumento dei livelli plasmatici di litio con segni di sovradosaggio, come in caso di regime alimentare senza apporto di sale (ridotta escrezione urinaria di litio). Tuttavia, se l'uso dei diuretici è necessario, sono richiesti un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di litio e aggiustamenti posologici.

Diuretici:

La somministrazione concomitante di indapamide e diuretici che possono provocare ipokaliemia (bumetanide, furosemide, piretanide, tiazidi e xipamide) è sconsigliata.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Farmaci che provocano 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: bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina per via endovenosa, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamina per via endovenosa.
- Rischio aumentato di aritmie ventricolari, in particolare torsioni di punta (l'ipokaliemia è un fattore di rischio).

Monitorare l'ipokaliemia e correggerla, se necessario, prima di utilizzare questa combinazione. Si consiglia il monitoraggio clinico, degli elettroliti plasmatici e dell'ECG.

Usare sostanze che non presentano lo svantaggio di determinare torsioni di punta in presenza di ipokaliemia.

FANS (per via sistemica), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido salicilico a dosi elevate (≥ 3 g/giorno):

Possibile riduzione dell'effetto anti-ipertensivo di indapamide.

Rischio di insufficienza renale acuta nei pazienti disidratati (filtrazione glomerulare ridotta). Idratare il paziente; monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.

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

Rischio di improvvisa ipotensione e/o insufficienza renale acuta quando la terapia con un ACE inibitore è iniziata in presenza di una deplezione preesistente di sodio (in particolare nei pazienti con una stenosi dell'arteria renale).

In caso di ipertensione, quando una precedente terapia con diuretici può aver provocato una deplezione di sodio, è necessario:

- interrompere la terapia con il diuretico 3 giorni prima di iniziare la terapia con l'ACE inibitore e riprendere l'assunzione di un diuretico dotato di effetto ipokaliemico, se necessario.
- oppure somministrare basse dosi iniziali dell'ACE inibitore e aumentare il dosaggio in modo graduale.

In caso di insufficienza cardiaca congestizia, iniziare con una dose molto bassa dell'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 agenti che provocano ipokaliemia: amfotericina B (per via endovenosa), gluco- e mineral-corticoidi (per via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti:

Aumento del rischio di ipokaliemia (effetto additivo).

Monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e loro correzione, se necessaria. Va tenuto particolarmente presente in caso di terapia concomitante con digitale. Usare lassativi non stimolanti.

Baclofene:

Aumentato effetto anti-ipertensivo.

Idratare il paziente; monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.

Preparati a base di digitale:

L'ipokaliemia predispone all'effetto tossico della digitale.

Monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e dell'ECG; se necessario, aggiustare la terapia.

Combinazioni da tenere in considerazione

Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene):

Mentre le combinazioni razionali siano utili in alcuni pazienti, si potrebbero manifestare ipokaliemia o iperkaliemia (in particolare nei pazienti affetti da insufficienza renale o diabete). I livelli plasmatici di potassio e l'ECG vanno monitorati e, se necessario, la terapia va riconsiderata.

Metformina:

Aumentato rischio di acidosi lattica indotta dalla metformina, dovuta alla possibilità di insufficienza della funzione renale associata all'assunzione di diuretici e più in particolare di diuretici dell'ansa.

Non usare la metformina quando i livelli plasmatici di creatinina superano i 15 mg/l (135 μ mol/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 μ mol/l) nella donna.

Mezzi di contrasto iodati:

In presenza di disidratazione provocata da diuretici, aumentato rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando si utilizzano dosi elevate di mezzi di contrasto iodati.

Si consiglia la reidratazione prima di somministrare il composto iodato.

Antidepressivi imipraminici, neurolettici:

Aumento dell'effetto anti-ipertensivo e del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

(Sali di) calcio:

Rischio di ipercalcemia risultante da una ridotta eliminazione urinaria di calcio.

Ciclosporina, tacrolimus:

Rischio di un aumento dei livelli plasmatici di creatinina senza alcuna alterazione dei livelli di ciclosporina circolante, anche in assenza di deplezione di liquidi/sodio.

Corticosteroidi, tetracosactide (per via sistemica):

Effetto anti-ipertensivo ridotto (ritenzione di liquidi/sodio dovuta ai corticosteroidi).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, la somministrazione dei diuretici deve essere evitata nelle donne in gravidanza e tali farmaci non vanno mai utilizzati per trattare l'edema fisiologico della gravidanza. I diuretici possono provocare ischemia fetoplacentare, con rischio di compromissione della crescita fetale.

Allattamento

L'allattamento è sconsigliato (l'indapamide è escreta nel latte umano).

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

L'indapamide non influisce sullo stato di vigilanza, ma in casi individuali possono verificarsi diverse reazioni correlate all'abbassamento della pressione arteriosa, specialmente all'inizio della terapia o quando si aggiunge un altro farmaco anti-ipertensivo. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli eventi avversi relativi ai parametri clinici o di laboratorio è dose-dipendente.

I diuretici tiazidici, inclusa l'indapamide, possono provocare la comparsa dei seguenti effetti indesiderati, elencati in base alle seguenti frequenze: 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 ($< 1/10.000$), 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.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Durante gli studi clinici è stata osservata ipokaliemia (concentrazione plasmatica di potassio $< 3,4$ mmol/l) nel 10% dei pazienti e una concentrazione plasmatica di potassio $< 3,2$ mmol/l nel 4% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media della concentrazione plasmatica di potassio era 0,23 mmol/l.

Molto raro: Ipercalcemia.

Non nota:

- Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente grave in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Iponatriemia con ipovolemia, responsabile di disidratazione e ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloruro può portare ad un'alcalosi metabolica secondaria compensatoria: l'incidenza e il grado di questo effetto sono lievi.

Patologie del sistema nervoso:

Raro: vertigini, affaticamento, cefalea, parestesia.

Non nota: sincope.

Patologie cardiache:

Molto raro: aritmia, ipotensione.

Non nota: torsioni di punta (potenzialmente fatali) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: vomito.

Raro: nausea, costipazione, secchezza delle fauci.

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: funzionalità epatica anormale.

Non nota: epatite, possibilità di insorgenza di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: insufficienza renale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Reazioni di ipersensibilità, principalmente a livello dermatologico nei soggetti con una predisposizione alle reazioni allergiche e asmatiche.

Comune: eruzioni cutanee maculopapulari.

Non comune: porpora.

Molto raro: edema angioneurotico e/o orticaria, necrosi epidermica tossica, sindrome di Steven Johnson.

Non nota: possibile peggioramento di un lupus eritematoso diffuso acuto preesistente.

Sono stati segnalati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

Esami diagnostici:

Non nota:

- elettrocardiogramma QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

- aumento dei livelli di glucosio e acido urico nel sangue durante il trattamento: l'appropriatezza d'uso di questi diuretici deve essere valutata molto attentamente nei pazienti che soffrono di gotta o diabete.
- elevati livelli degli enzimi epatici.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'indapamide non ha evidenziato tossicità con dosaggi fino a 40 mg, cioè 27 volte la dose terapeutica.

I segni di avvelenamento acuto assumono la forma soprattutto di disturbi dell'equilibrio idro/elettrolitico (iponatriemia, ipokaliemia).

Sintomi:

Dal punto di vista clinico, possibilità di nausea, vomito, ipotensione, crampi, vertigini, sonnolenza, stato confusionale, poliuria od oliguria anche fino all'anuria (per ipovolemia).

Trattamento:

Le misure iniziali prevedono la rapida eliminazione delle sostanze ingerite mediante lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, seguita dal ripristino del normale equilibrio idro/elettrolitico presso un centro specializzato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Diuretico anti-ipertensivo, codice ATC: C03BA11.

L'indapamide è un derivato della sulfonamide, con un anello indolico, farmacologicamente correlato ai diuretici tiazidici, che agisce inibendo il riassorbimento del sodio nel segmento corticale di diluizione. Esso aumenta l'escrezione di sodio e cloruro attraverso le urine e, in misura minore, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando così la diuresi e svolgendo un'azione anti-ipertensiva.

Studi di fase II e III condotti in monoterapia hanno dimostrato un effetto anti-ipertensivo della durata di 24 ore. Tale effetto era presente anche con dosi in cui l'attività diuretica era di lieve intensità.

L'azione anti-ipertensiva di indapamide è correlata a un miglioramento della compliance arteriosa e a una riduzione della resistenza arteriolare e della resistenza periferica totale.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose, i tiazidi e i diuretici correlati raggiungono un plateau di effetto terapeutico, mentre gli effetti avversi continuano ad aumentare. La dose non deve essere aumentata se il trattamento si dimostra inefficace.

È stato anche dimostrato nei pazienti ipertesi, a breve, medio e lungo termine, che indapamide:

- non interferisce con il metabolismo lipidico: trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL;
- non interferisce con il metabolismo dei carboidrati, nemmeno nei pazienti diabetici ipertesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

INDAPAMIDE DOC Generici è disponibile in formulazione a rilascio prolungato, basato su un sistema matrice, nel quale il principio attivo viene disperso all'interno di un supporto che consente un rilascio costante di indapamide.

Assorbimento

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

L'assunzione di una esigua quantità di cibo aumenta la rapidità di assorbimento, ma non influisce sulla quantità di farmaco assorbita.

Il livello sierico di picco dopo l'assunzione di una singola dose è raggiunto circa 12 ore dopo l'ingestione; la somministrazione ripetuta riduce la variazione dei livelli sierici fra 2 dosi. Esiste una variabilità intraindividuale.

Distribuzione

Il legame di indapamide alle proteine plasmatiche è del 79%.

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

Lo stato stazionario è raggiunto dopo 7 giorni.

La somministrazione ripetuta non determina alcun accumulo.

Eliminazione

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

Individui ad alto rischio

I parametri farmacocinetici risultano invariati nei pazienti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le dosi più elevate somministrate per via orale a diverse specie animali (da 40 a 8.000 volte la dose terapeutica) hanno determinato l'esacerbazione delle proprietà diuretiche di indapamide. I sintomi principali di avvelenamento durante gli

studi di tossicità acuta con indapamide somministrata per via endovenosa o intraperitoneale sono stati correlati all'azione farmacologica di indapamide, cioè bradipnea e vasodilatazione periferica. Indapamide non ha evidenziato proprietà mutagene e carcinogeniche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse:

Lattosio monoidrato
Carbomero (Carbopol 974P)
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Talco

Rivestimento con film:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 3000
Triacetina
Ossido giallo di ferro (E172)
Ossido rosso di ferro (E172)
Ossido nero di ferro (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

28, 30, 56 o 90 compresse in blister di Al/PVC/PVDC.

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

DOC Generici S.r.l
Via Turati 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039505019 - 1,5 mg compresse a rilascio prolungato rivestite con film - 28 compresse in blister Al/PVC/PVDC
039505021 - 1,5 mg compresse a rilascio prolungato rivestite con film - 30 compresse in blister Al/PVC/PVDC
039505033 - 1,5 mg compresse a rilascio prolungato rivestite con film - 56 compresse in blister Al/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2010
Data del rinnovo più recente: Maggio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2016