

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Indapamida MYLAN 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Indapamida (D.C.I.) hemihidrato 2,5 mg

Excipientes: 50 mg lactosa monohidrato, 1.5 mg carboximetilalmidón sódico de patata tipo A

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos blancos biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hipertensión arterial esencial.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Vía oral

Un único comprimido al día, preferentemente por la mañana, que debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

A dosis más altas, no se observa un aumento de la acción antihipertensiva de la indapamida, pero sí de su efecto diurético.

##### *Insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4):*

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

Las tiazidas y los diuréticos relacionados son completamente eficaces sólo cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

##### *Ancianos (ver sección 4.4):*

En los ancianos, la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, peso y sexo. Los pacientes ancianos pueden tratarse con Indapamida MYLAN 2,5 mg cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4):*

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado.

*Niños y adolescentes:*

Indapamida MYLAN 2,5 mg no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia.

### 4.3. Contraindicaciones

**El uso de Indapamida MYLAN está contraindicado en las siguientes situaciones:**

Hipersensibilidad a la indapamida, a otras sulfamidas, o a alguno de los excipientes.

- Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Advertencias especiales

En caso de afección hepática, los diuréticos del tipo de los tiazídicos pueden inducir una encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. En este caso, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.

#### *Fotosensibilidad:*

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos del tipo de los tiazídicos (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento aparece una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol y a los rayos UVA artificiales.

#### *Advertencias sobre excipientes*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas población de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Precauciones especiales de empleo

##### **- Equilibrio hidroelectrolítico:**

- Natremia

La natremia debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser graves. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática por lo que es indispensable efectuar un control regular. Este debe ser aún más frecuente en las personas de edad avanzada y en los pacientes con cirrosis (ver secciones 4.8 y 4.9).

- Potasemia

La depleción potásica con hipopotasemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y similares. El riesgo de aparición de una hipopotasemia (<3,4 mmol/l) debe prevenirse en ciertas poblaciones de riesgo, como las personas de edad avanzada, desnutridos y/o polimedicados, cirróticos con edemas y ascitis y en los pacientes con coronariopatías e insuficiencia cardiaca. En este último caso la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los digitálicos y el riesgo de arritmias.

Asimismo, presentan una situación de riesgo las personas con alargamiento del intervalo QT, independientemente de que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de arritmias graves, especialmente "torsades de pointes", potencialmente fatales.

En todos los casos descritos anteriormente, es preciso controlar con mayor frecuencia la potasemia. El primer control del potasio plasmático debe efectuarse durante la 1ª semana después del inicio del tratamiento.

La detección de hipopotasemia requiere su corrección. La hipopotasemia observada en asociación con una concentración baja de magnesio sérico puede ser refractaria al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico.

- Calcio plasmático

Los diuréticos tiazídicos y similares pueden disminuir la eliminación urinaria del calcio y provocar un aumento leve y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia real puede estar relacionada con la existencia de un hiperparatiroidismo previo no diagnosticado.

Antes de evaluar la función paratiroidea es preciso interrumpir el tratamiento.

#### - Glucemia:

En los diabéticos es importante controlar la glucemia, especialmente en presencia de hipopotasemia.

#### - Ácido úrico:

Este fármaco puede aumentar la tendencia a las crisis de gota en pacientes hiperuricémicos.

#### - Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y similares sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está poco alterada (creatinina plasmática inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 µmol/l en el adulto). En las personas de edad avanzada, el valor de la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, genera una disminución de la filtración glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en las personas con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

#### *Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario agudo de ángulo cerrado:*

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que da lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Aunque la hidroclorotiazida es una sulfonamida, hasta ahora sólo se han notificado casos aislados de glaucoma agudo de ángulo cerrado con el uso de hidroclorotiazida. Los síntomas incluyen un inicio agudo de una pérdida de agudeza visual o dolor ocular, y se producen normalmente a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conllevar una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del fármaco tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina (ver sección 4.8).

#### - Magnesio en plasma:

Se ha demostrado que las tiazidas y los diuréticos relacionados, incluida indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

### **Uso en deportistas:**

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene indapamida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Asociaciones no recomendadas:

#### **Litio:**

Aumento de la concentración sanguínea de litio con signos de sobredosis, como en el caso de un régimen sin sodio (disminución de la excreción urinaria del litio). Sin embargo, en los casos en los que es necesario el uso de diuréticos, debe vigilarse estrictamente la concentración sanguínea de litio y adaptar la posología.

### Asociaciones que necesitan precauciones de empleo:

#### **Medicamentos que ocasionan “torsades de pointes”:**

- antiarrítmicos del grupo Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- antiarrítmicos del grupo III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),
- algunos antipsicóticos:
  - fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
  - benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina IV.

Riesgo aumentado de arritmias ventriculares, especialmente “torsades de pointes” (la hipopotasemia es un factor de riesgo).

Prevención de hipopotasemia y, si es necesario, corrección antes de introducir esta asociación.

Vigilancia clínica, de electrolitos plasmáticos y del ECG.

*En caso de hipopotasemia, se deben emplear sustancias que no tengan el inconveniente de causar “torsades de pointes”.*

#### **AINE (sistémicos) incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, dosis elevadas de ácido salicílico (> 3g/día):**

Posible reducción del efecto antihipertensor de la indapamida.

Riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular).

Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

#### **Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA):**

Riesgo de hipotensión arterial brusca y/o de insuficiencia renal aguda al comienzo del tratamiento con un IECA en caso de que exista una depleción previa de sodio (especialmente en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión, cuando un tratamiento diurético previo pudiera haber generado una depleción de sodio, es preciso:

- interrumpir la administración del diurético 3 días antes del inicio del tratamiento con el IECA y comenzar a administrar un diurético ahorrador de potasio si fuera necesario;
- o bien administrar dosis iniciales bajas del IECA, aumentando progresivamente la dosis.

En la insuficiencia cardíaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja del IECA eventualmente después de disminuir la dosis del diurético ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, controlar la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas del tratamiento con el IECA.

**Otros fármacos que causan hipopotasemia: anfotericina B (IV), gluco y mineralocorticoides (sistémicos), tetracosactida, laxantes estimulantes:**

Riesgo importante de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control de la potasemia y, si fuera necesario, corregirla. Tener este hecho especialmente presente en el caso de administración de un tratamiento digitálico. Utilizar laxantes no estimulantes.

**Baclofeno:**

Aumento del efecto antihipertensor.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

**Digitálicos:**

La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen los efectos tóxicos de los digitálicos.

Se recomienda controlar el potasio plasmático, el magnesio plasmático y el ECG y, si es necesario, ajustar el tratamiento.

Asociaciones a tomar en consideración:

**Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)**

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia.

Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

**Metformina:**

Mayor riesgo de acidosis láctica debida a la metformina, debido a una eventual insuficiencia renal funcional vinculada a los diuréticos y más especialmente a los diuréticos del asa.

No utilizar la metformina cuando la creatinemia supera 15 mg/l (135 µmol/l) en el hombre y 12 mg/l (110 µmol/l) en la mujer.

**Productos de contraste yodados:**

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos existe un riesgo mayor de insuficiencia renal aguda, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas de productos de contraste yodados.

Rehidratar al paciente antes de administrar el producto yodado.

**Antidepresivos tipo imipramínicos, neurolépticos:**

Aumento del efecto antihipertensor y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

**Sales de calcio:**

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria del calcio.

**Ciclosporina, tacrolimus:**

Riesgo de aumento de la creatinina plasmática sin modificación de las tasas circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de sodio y agua.

**Corticoesteroides, tetracosactido (sistémicos):**

Disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Como regla general, debe evitarse la administración de diuréticos en las mujeres embarazadas y nunca deben utilizarse para el tratamiento de los edemas fisiológicos del embarazo. Los diuréticos pueden provocar una isquemia fetoplacentaria, con riesgo de alteraciones en el crecimiento fetal.

**Lactancia**

La lactancia está desaconsejada (la indapamida se excreta por la leche materna).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Es poco probable que Indapamida MYLAN afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como otros medicamentos antihipertensivos, Indapamida MYLAN puede provocar mareos o somnolencia en algunas personas, especialmente al inicio del tratamiento, al cambiar de dosis, cuando se administra junto con otro agente antihipertensor o si se consume alcohol. Se debe advertir a los pacientes que reciben Indapamida MYLAN de que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o somnolencia.

#### **4.8. Reacciones adversas**

La mayoría de las reacciones adversas biológicas o clínicas son dosis-dependiente.

Los diuréticos del tipo de los tiazídicos, entre los que se encuentra la indapamida, pueden provocar las reacciones adversas siguientes, clasificadas según la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Muy raros: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

##### **Trastornos del sistema nervioso:**

Raros: vértigo, fatiga, cefalea, parestesia.

Frecuencia no conocida: síncope

##### **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: derrame coroideo.

##### **Trastornos cardíacos:**

Muy raros: arritmia, hipotensión.

Frecuencia no conocida: Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)

##### **Trastornos gastrointestinales:**

Poco frecuentes: vómitos.

Raros: náuseas, estreñimiento, boca seca.

Muy raros: pancreatitis.

##### **Trastornos renales y urinarios:**

Muy raros: insuficiencia renal.

##### **Trastornos hepatobiliares:**

Muy raros: función hepática anormal.

Frecuencia no conocida:

- Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).
- Hepatitis.

##### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas:

- Frecuentes: erupciones maculopapulares.

- Poco frecuentes: púrpura.
  - Muy raros: edema angioneurótico y/o urticaria, necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson.
- Frecuencia no conocida: posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido. Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

#### **Exploraciones complementarias:**

Frecuencia no conocida:

- Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Glucemia aumentada y uricemia aumentada durante el tratamiento: el empleo de estos diuréticos deberá valorarse minuciosamente en los pacientes con gota o con diabetes.
- Niveles elevados de enzimas hepáticas.

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Frecuentes: depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: hiponatremia con hipovolemia que pueden originar deshidratación e hipotensión ortostática.

La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar de forma secundaria una alcalosis metabólica compensadora: la incidencia y el grado de la misma es de carácter leve.

Raras:

- Hipocloremia.
- Hipomagnesemia.

Muy raras: Hipercalcemia

#### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**

Poco frecuentes: Disfunción eréctil.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III que compararon indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis de potasio plasmático mostró un efecto dosis-dependiente de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático  $<3,4$  mmol/l en el 10% de los pacientes y  $<3,2$  mmol/l en el 4% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático  $<3,4$  mmol/l en el 25% de los pacientes y  $<3,2$  mmol/l en el 10% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

No se han observado signos de toxicidad con dosis de 40 mg (16 veces superiores a las recomendadas).

Los signos de intoxicación aguda se manifiestan sobre todo como alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia). A nivel clínico, es posible la aparición de náuseas, vómitos, hipotensión arterial, calambres, vértigos, somnolencia, confusión, poliuria u oliguria que puede originar una anuria (por hipovolemia).

Las primeras medidas a instaurar consisten en eliminar rápidamente el o los productos ingeridos mediante un lavado gástrico y/o administración de carbón activo, restaurando posteriormente el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta su normalización.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: **Sulfonamidas, monofármacos**

Código ATC: C03BA11

La indapamida es un derivado sulfamídico con un anillo indol, relacionada farmacológicamente con los diuréticos tiazídicos, que actúa inhibiendo la reabsorción del sodio a nivel del segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y de cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, aumentando de este modo la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Los resultados obtenidos en los estudios de fases II y III han mostrado que este fármaco ejerce en monoterapia un efecto antihipertensor que se mantiene durante 24 horas. Este efecto se obtiene a dosis en las que los efectos diuréticos son de grado medio.

La actividad antihipertensiva de la indapamida se halla relacionada con una mejoría de la distensión arterial y disminución de la resistencia periférica total y arteriolar.

La indapamida disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

A partir de una cierta dosis, el efecto terapéutico de las tiazidas y de los diuréticos relacionados alcanza una meseta, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. No debe aumentarse la dosis si el tratamiento es ineficaz.

Por otra parte, se ha demostrado que en el paciente hipertenso la indapamida a corto, medio y largo plazo:

- no interfiere con el metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol-HDL;
- no interfiere con el metabolismo glucídico, incluso en el hipertenso diabético

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción:

La indapamida se caracteriza por una gran biodisponibilidad (93%).

El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones séricas máximas (Tmax) varía entre una y dos horas después de una dosis de 2,5mg.

#### Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es aprox. 75%.

La semivida de eliminación es de 14 a 24 horas (18 horas en promedio).

La administración reiterada de indapamida aumenta las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio (meseta) en comparación con una dosis única, pero dicha meseta se mantiene estable con el tiempo, lo que indica que no se produce acumulación.

#### Eliminación:

La eliminación renal representa el 60 a 80% de la eliminación total.

Indapamida se excreta fundamentalmente en forma de metabolitos, el porcentaje de producto intacto en la orina es del 5%.

#### Insuficiencia renal:

Los parámetros farmacocinéticos no se modifican.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración oral de las dosis más altas a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéutica) mostró una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. En los estudios de toxicidad aguda realizados con indapamida, administrada por vía intravenosa o intraperitoneal, los síntomas principales se relacionaron con la acción farmacológica del fármaco, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Indapamida no posee propiedades mutagénicas ni carcinogénicas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina.(E460)

Carboximetilalmidón sódico de patata Tipo A

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio (E572)

Opadry Y-I-7000 (hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol 400 y agua purificada)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Ninguna en especial

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envases de 30 comprimidos recubiertos con película, en blísteres de PVC/aluminio.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No se requieren.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom 2-4, 5ª planta

08038 – Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

59994

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 01/julio/1998

Fecha de la última renovación: 28/febrero/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2021