

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INDAPAMIDA retard MABO 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,5 mg de indapamida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene: 144,22 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Los comprimidos son redondos, biconvexos y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

Un comprimido cada 24 horas, 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 retard Mabo 1,5 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 retard Mabo 1,5 mg no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sulfamidas.
- Insuficiencia renal grave.
- Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.
- Hipokalemia.

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. 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, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de 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).

- **Kalemia:**

La depleción potásica con hipokalemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y similares. El riesgo de aparición de una hipokalemia (<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 cardíaca. En este último caso, la hipokalemia aumenta la toxicidad cardíaca 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 hipokalemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de arritmias severas, especialmente “torsades de pointes”, potencialmente muy graves.

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

La detección de una hipokalemia obliga a 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.

- **Calcemia:**

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.

- **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).

- **Glucemia:**

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

- **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 $\mu\text{mol/l}$ 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 de ángulo cerrado:**

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

- **Deportistas:**

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Indapamida retard Mabo contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- algunos antipsicóticos:
fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina).
benzamidas (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride). butirofenonas (droperidol, haloperidol).
- otros: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamina IV.

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

Prevención de hipokalemia y, si es necesario, corrección antes de introducir esta asociación. Vigilancia clínica, de electrolitos plasmáticos y del ECG.

En casos de hipokalemia, 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 inhibidor de la ECA en caso de que exista una depleción previa de sodio (especialmente en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión esencial, 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 cardiaca 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 hipokalemia: anfotericina B (IV), gluco y mineralocorticoides (sistémicos), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Riesgo importante de hipokalemia (efecto aditivo).

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

Baclofen:

Aumento del efecto antihipertensor.

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

Digitálicos:

La hipokalemia 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..

Combinaciones a tomar en consideración

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

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

Debe controlarse la kalemia 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 micromol/l) en el hombre y 12 mg/l (110 micromol/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

Embarazo

Como regla general, debe evitarse la administración de diuréticos en las mujeres embarazadas y nunca deben constituir 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 afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como otros medicamentos antihipertensivos, indapamida puede provocar mareos o somnolencia en algunas personas, especialmente al inicio del tratamiento, al cambiar de dosis o si se consume alcohol. Se debe advertir a los pacientes que reciben indapamida 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 los efectos siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros (<1/10.000): trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso:

Raros (\geq 1/10.000, 1/1.000): vértigo, fatiga, cefalea, parestesia.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: miopía, visión borrosa, alteración visual y derrame coroideo.

Trastornos cardíacos:

Muy raros (<1/10.000): arritmia, hipotensión.

Trastornos gastrointestinales:

Raros (\geq 1/10.000, 1/1.000): náuseas, estreñimiento, boca seca. Muy raros (<1/10.000): pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares:

Muy raros (<1/10.000): función hepática anormal.

Frecuencia no conocida: en caso de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

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

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): erupciones maculopapulares

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): púrpura

Muy raros ($< 1/10.000$): 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).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Hipopotasemia (ver sección 4.4)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Hiponatremia (ver sección 4.4)

Raros ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$): Hipocloremia, hipomagnesemia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Disfunción eréctil

Parámetros analíticos:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

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.

Muy raros ($< 1/10.000$): Hipercalcemia. Frecuencia no conocida:

- Depleción de potasio con hipokalemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con riesgo (ver sección 4.4).
- Hiponatremia con hipovolemia que pueden originar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloro puede provocar de forma secundaria una alcalosis metabólica compensadora: la incidencia y el grado de la misma de carácter leve.
- Aumento de la uricemia y de la glucemia durante el tratamiento: el empleo de estos diuréticos deberá valorarse minuciosamente en los pacientes con gota o con diabetes.

4.9. Sobredosis

La indapamida no ha mostrado toxicidad hasta una dosis de 40 mg, es decir, 27 veces la dosis terapéutica.

Los signos de intoxicación aguda se manifiestan sobre todo como alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipokalemia). 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

La indapamida 1,5 mg se presenta bajo una forma galénica de liberación prolongada gracias a un sistema de matrices en el que el principio activo se dispersa dentro de un soporte que permite una liberación prolongada de la indapamida.

Absorción

La fracción de indapamida liberada es rápida y totalmente absorbida en el tracto digestivo. La ingestión de alimentos aumenta levemente la velocidad de absorción, pero no influye en la cantidad de producto absorbido.

La concentración máxima después de una administración única se alcanza aproximadamente 12 horas después de la ingestión del fármaco. La repetición de las administraciones permite limitar las variaciones de la concentraciones sanguíneas entre dos tomas.

Existe variabilidad intraindividual.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%

La vida media de eliminación se sitúa entre 14 y 24 horas (media de 18 horas).

El estado de equilibrio se alcanza después de 7 días.

La administración repetida no provoca acumulación del fármaco.

Metabolismo o Biotransformación

La eliminación es básicamente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%), como metabolitos inactivos.

Altos riesgos individuales

Los parámetros farmacocinéticos no se modifican en los pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral de las dosis más altas a diferentes especies animales (40 a 8.000 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 relacionan con la acción farmacológica del fármaco, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado

Hipromelosa

Dióxido de sílice coloidal

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Macrogol 6000

Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 30 ó 100 comprimidos acondicionados en blisters de PVC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA S.A.
Calle Rejas 2, planta 1
28821 Coslada
Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69457

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

Diciembre 2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2022