

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

indapamida retard cinfa 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1,5 mg indapamida.
Excipiente: 144,22 mg de monohidrato de lactosa/comprimido de liberación prolongada. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada
Comprimido de liberación prolongada de color blanco y forma redonda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

indapamida retard cinfa está indicado en hipertensión esencial en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4):

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

La tiazida y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está mínimamente deteriorada.

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4):

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

Personas de edad avanzada (ver sección 4.4):

En las personas de edad avanzada, la creatinina plasmática debe ajustarse en relación con la edad, el peso y el sexo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con indapamida si la función renal es normal o solo está mínimamente deteriorada.

Población pediátrica:

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de indapamida en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave.
- Encefalopatía hepática o deterioro grave de la función hepática.
- Hipopotasemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

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.

Función hepática deteriorada

En los casos de deterioro de la función hepática, los diuréticos tiazídicos pueden causar encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. De ocurrir esto, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad en relación con las tiazidas y los diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial.

Precauciones especiales de empleo

- **Equilibrio hidroelectrolítico:**

- **Natremia:**

Debe determinarse antes de iniciar el tratamiento y, después, a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática por lo que es indispensable efectuar un control regular e incluso aún más frecuente en las personas de edad avanzada y en los pacientes con cirrosis (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar una alcalosis metabólica compensadora secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son de carácter leve.

- **Potasemia:**

La depleción de potasio con hipopotasemia es el principal riesgo de la tiazida y los diuréticos relacionados. Debe evitarse el riesgo de aparición de hipopotasemia (< 3,4 mmol/l) en ciertas poblaciones de alto riesgo, es decir, en los pacientes de edad avanzada, desnutridos y/o polimedcados, en los pacientes cirróticos con edema y ascitis y en los pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. En esta situación, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de las preparaciones digitálicas y los riesgos de arritmias.

Las personas con un intervalo QT prolongado, sea de origen congénito o iatrogénico, también

están en riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, es un factor predisponente para la aparición de arritmias graves, sobre todo de *torsades de pointes*, que son potencialmente mortales.

Se requiere un control más frecuente del potasio plasmático en todas las situaciones previamente mencionadas. La primera determinación del potasio en el plasma debe efectuarse durante la primera semana después del inicio del tratamiento.

La detección de hipopotasemia requiere su corrección.

- **Calcio plasmático:**

La tiazida y los diuréticos relacionados pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar un aumento ligero y transitorio del calcio plasmático. La hipercalcemia franca puede deberse a un hiperparatiroidismo previamente no identificado. El tratamiento debe retirarse antes de la investigación de la función paratiroidea.

- **Glucosa sanguínea:**

En los diabéticos es importante el control de la glucosa sanguínea, en particular en presencia de hipopotasemia.

- **Ácido úrico:**

En los pacientes hiperuricémicos puede aumentar la tendencia a sufrir ataques de gota.

- **Función renal y diuréticos:**

La tiazida y los diuréticos relacionados solo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está mínimamente deteriorada (creatinina plasmática inferior a 25 mg/l, es decir, 220 μ mol/l en un adulto). En las personas de edad avanzada, esta creatinina plasmática debe ajustarse en relación con la edad, el peso y el sexo.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, causa una reducción de la filtración glomerular. Esto puede ocasionar un aumento de la urea en sangre y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en las personas con función renal normal pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.

- **Atletas:**

Es importante que los atletas estén informados del hecho de que este fármaco contiene un principio activo que puede dar una reacción positiva en las pruebas de dopaje.

Advertencia sobre excipientes

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 que no se recomiendan:

Litio:

Aumento del litio plasmático con signos de sobredosis, como con la dieta sin sal (disminución de la excreción urinaria de litio). Sin embargo, si es necesario el empleo de diuréticos, es preciso controlar meticulosamente las concentraciones plasmáticas de litio y ajustar la dosis.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

Fármacos inductores de *torsades de pointes*:

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

Aumento del riesgo de arritmias ventriculares, sobre todo de *torsades de pointes* (la hipopotasemia es un factor de riesgo). Antes de introducir esta asociación, debe realizarse un control en busca de una posible hipopotasemia y corregirla si es necesario. Es preciso efectuar controles clínicos, de electrolitos plasmáticos y electrocardiográficos. *Deben emplearse sustancias que no tengan la desventaja de causar torsades de pointes en presencia de hipopotasemia.*

AINE (por vía sistémica), incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, ácido salicílico en dosis altas (≥ 3 g/día):

Posible reducción del efecto antihipertensivo de la indapamida. Riesgo de insuficiencia renal aguda en los pacientes deshidratados (reducción de la filtración glomerular). Se debe hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA):

Riesgo de hipotensión súbita y/o insuficiencia renal aguda al iniciar un tratamiento con un IECA en presencia de depleción de sodio preexistente (sobre todo en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión, cuando el tratamiento previo con diuréticos pueda haber causado una depleción de sodio, es necesario:

1. o bien interrumpir el diurético tres días antes de iniciar el tratamiento con el IECA y reiniciar un diurético hipopotasémico si es necesario.
2. o bien administrar dosis iniciales bajas de un IECA y aumentar gradualmente la dosis.

En la insuficiencia cardiaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja de un IECA, posiblemente después de una reducción de la dosis del diurético hipopotasémico concomitante.

En todos los casos, debe controlarse la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas de tratamiento con un IECA.

Otros compuestos causantes de hipopotasemia, anfotericina B (IV), glucocorticoides y mineralocorticoides (por vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control del potasio plasmático y corrección si es necesario. Debe tenerse en cuenta especialmente en caso de tratamiento concomitante con digitálicos. Emplear laxantes no estimulantes.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensivo.

Se debe hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Preparaciones digitálicas:

Hipopotasemia que predispone a los efectos tóxicos de los digitálicos.

Deben controlarse el potasio plasmático y el electrocardiograma y, si es necesario, debe ajustarse el tratamiento.

Las siguientes combinaciones requieren atención especial:

Alopurinol

El uso concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Asociaciones que deben tenerse en consideración:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en los pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Deben controlarse el potasio plasmático y el electrocardiograma y, si es necesario, debe revisarse el tratamiento.

Metformina:

Aumento del riesgo de acidosis láctica inducida por la metformina debido a la posibilidad de insuficiencia renal funcional asociada a diuréticos y, más concretamente, a diuréticos del asa. No debe emplearse la metformina si la creatinina plasmática es superior a 15 mg/ml (135 μ mol/l) en los varones y a 12 mg/l (110 μ mol/l) en las mujeres.

Medios de contraste yodados:

En presencia de deshidratación causada por diuréticos, aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente si se emplean dosis muy altas de medios de contraste yodados.

Rehidratación antes de la administración del compuesto yodado.

Antidepresivos del tipo de la imipramina, neurolépticos:

Efecto antihipertensor y aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Calcio (sales):

Riesgo de hipercalcemia como consecuencia de la disminución de la eliminación urinaria de calcio.

Ciclosporina, tacrolimus:

Riesgo de aumento de la creatinina plasmática sin ningún cambio en las concentraciones circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de agua/sodio.

Corticosteroides, tetracosactida (por vía sistémica):

Disminución del efecto antihipertensivo (retención de agua y sodio debido a los corticosteroides).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos o existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazos) del uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento.

Los estudios con animales no indican directa ni indirectamente efectos perjudiciales con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Lactancia

No existe suficiente información sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No puede excluirse el riesgo en neonatos.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

Indapamida no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras (ver sección 5.3). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

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 que no deben conducir ni manejar máquinas si presentan mareos o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Durante los ensayos clínicos se observó hipopotasemia (potasio plasmático <3,4 mmol/l) en el 10 % de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4 % de los pacientes, después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de la potasemia fue de 0,23 mmol/l.

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con los parámetros clínicos o de laboratorio dependen de la dosis administrada.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas con indapamida durante el tratamiento, clasificadas según las siguientes frecuencias:

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara
	Anemia aplásica	Muy rara
	Anemia hemolítica	Muy rara
	Leucopenia	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del	Hipercalcemia	Muy rara

metabolismo y de la nutrición	Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo (ver sección 4.4)	No conocida
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo	Rara
	Fatiga	Rara
	Cefalea	Rara
	Parestesia	Rara
	Síncope	No conocida
Trastornos oculares	Miopía	No conocida
	Visión borrosa	No conocida
	Alteración visual	No conocida
	Derrame coroideo	No conocida
Trastornos cardiacos	Arritmia	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Poco frecuente
	Náuseas	Rara
	Estreñimiento	Rara
	Sequedad de boca	Rara
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	Muy rara
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).	No conocida
	Hepatitis	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad	Frecuente
	Erupciones maculopapulares	Frecuente
	Púrpura	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara
	Urticaria	Muy rara
	Necrolisis epidérmica tóxica	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido	No conocida
	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Muy rara
Exploraciones complementarias	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	No conocida
	Glucemia aumentada (ver sección 4.4)	No conocida
	Uricemia aumentada (ver sección 4.4)	No conocida
	Niveles elevados de enzimas hepáticas	No conocida

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

Síntomas

Se ha observado que la indapamida carece de toxicidad a dosis de hasta 40 mg, es decir, 27 veces la dosis terapéutica. Los signos de intoxicación aguda toman la forma, sobre todo, de trastornos hidroelectrolíticos

(hiponatremia, hipopotasemia). Clínicamente, posibilidad de náuseas, vómitos, hipotensión, calambres, vértigo, somnolencia, confusión, poliuria u oliguria posiblemente hasta el punto de anuria (debida a hipovolemia).

Tratamiento

Las medidas iniciales suponen la eliminación rápida de las sustancias ingeridas mediante lavado gástrico y/o administración de carbono activado, seguida del restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico a la normalidad en un centro especializado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sulfonamidas, monofármacos
Código ATC: C03BA11

Mecanismo de acción

La indapamida es un derivado de la sulfonamida con un anillo indol, farmacológicamente relacionado con los diuréticos tiazídicos, que actúa mediante la inhibición de la reabsorción de sodio en el segmento de dilución cortical. Aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, con lo que aumenta la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios de fases II y III en los que se ha usado en forma de monoterapia han demostrado un efecto antihipertensivo de 24 horas de duración. Este efecto estaba presente a dosis en las que el efecto diurético era de intensidad leve.

La actividad antihipertensiva de la indapamida está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y una reducción de la resistencia arteriolar y periférica total.

La indapamida reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La tiazida y los diuréticos relacionados tienen un efecto terapéutico máximo que se mantiene constante a partir de cierta dosis, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. La dosis no deberá aumentarse si el tratamiento es ineficaz.

Se ha constatado también, a corto, mediano y largo plazo en pacientes hipertensos, que la indapamida:

- no interfiere con el metabolismo de los lípidos: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL
- no interfiere con el metabolismo de los carbohidratos, ni siquiera en los pacientes hipertensos diabéticos

5.2. Propiedades farmacocinéticas

indapamida retard cinfa 1,5 mg se presenta en una forma farmacéutica de liberación prolongada basada en un sistema matricial en el que el principio activo se dispersa dentro de un soporte que permite la liberación sostenida de indapamida.

Absorción

La fracción de indapamida liberada se absorbe rápida y totalmente en el tubo digestivo. Las comidas ligeras aumentan la rapidez de absorción pero no influyen sobre la cantidad de fármaco absorbido. La concentración máxima en el suero después de una dosis única se produce aproximadamente 12 horas después de la ingestión; la administración repetida reduce la variación en las concentraciones séricas entre dos dosis. Existe una variabilidad intraindividual.

Distribución

La unión de la indapamida a las proteínas plasmáticas es del 79%. Su semivida de eliminación del plasma es de 14 a 24 horas (media: 18 horas). El estado de equilibrio se alcanza después de siete días. La administración repetida no produce acumulación.

Metabolismo o Biotransformación

La eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%) en forma de metabolitos inactivos.

Personas de alto riesgo

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas. Las dosis más altas administradas por vía oral a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéutica) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los principales síntomas de intoxicación durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal estuvieron relacionados con el efecto farmacológico de la indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado sin gluten

Hipromelosa

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (Ph. Eur.) (vegetal).

Recubrimiento:

Hipromelosa

Macrogol 6000

Dióxido de titanio.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 comprimidos en blísters (PVC/aluminio).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.059

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

Mayo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020