

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Indapamida Retard Tevagen 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:
18,86 mg de lactosa por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.
Comprimidos blancos, redondos, biconvexos marcados con “1,5” en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pacientes con insuficiencia renal

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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

Personas de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada, la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, peso y sexo. Los pacientes de edad avanzada pueden tratarse con Indapamida Retard Tevagen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática En insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

Indapamida Retard Tevagen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia.

Forma de administración

Vía oral.

Debe tragarse un comprimido entero con agua, sin masticar, cada 24 horas, preferentemente por la mañana. A dosis más altas, no se observa un aumento de la acción antihipertensiva de indapamida pero sí de su efecto diurético.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras sulfamidas o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave incluidos en la sección 6.1.
- Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.
- 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, particularmente en el 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 la indapamida, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol y a los rayos UVA artificiales.

Excipiente:

Este medicamento también 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.

Precauciones especiales de empleo

Equilibrio hidroelectrolítico:

- *Natremia:*

El sodio plasmático debe ser controlado antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser muy graves. La disminución del sodio plasmático puede ser inicialmente asintomática por lo que es indispensable efectuar un control regular, y 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 hipokalemia (<3,4 mmol/l) debe prevenirse en ciertas poblaciones de alto 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 esta situación, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de las preparaciones con 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 muy graves.

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

La detección de una hipopotasemia obliga a su corrección.

- *Calcio plasmático:*

Los diuréticos tiazídicos y similares pueden disminuir la eliminación urinaria del calcio y provocar un aumento leve y transitorio del calcio plasmático. 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 μ 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 brusco de agudeza visual disminuida o dolor ocular y ocurre típicamente en horas o semanas desde el inicio de la administración del medicamento. El glaucoma de ángulo cerrado no tratado puede conllevar a pérdida permanente de la

visión. El primer tratamiento es discontinuar la toma del medicamento tan rápido como sea posible. Los tratamientos médicos o cirugías tempranas pueden necesitar ser consideradas si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o penicilina.

Deportistas:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

Litio:

Aumento del litio en plasma con signos de sobredosis, como en el caso de un régimen sin sal (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, 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 casos de hipopotasemia, se deben emplear sustancias que no tengan el inconveniente de causar torsades de pointes.

A.I.N.Es. (sistémicos) incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, dosis elevadas de ácido salicílico ($\geq 3\text{g/día}$):

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 (E.C.A.):

Riesgo de hipotensión brusca y/o de insuficiencia renal aguda al comienzo del tratamiento con un inhibidor de la E.C.A. 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 Inhibidor de la E.C.A. y reanudar un diurético hipopotasémico si fuera necesario;
- bien administrar dosis iniciales bajas del inhibidor de la E.C.A., aumentando progresivamente la dosis.

En la insuficiencia cardiaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja del inhibidor del E.C.A. eventualmente después de disminuir la dosis del diurético hipopotasémico asociado.

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

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

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control del potasio plasmático y, si fuera necesario, corregirlo. Tener este hecho especialmente presente en el caso de administración de un tratamiento digitalico. Utilizar laxantes no estimulantes.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensor.

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

Preparaciones con digitálicos:

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Control del potasio plasmático y ECG y, en caso necesario, adaptar 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 o hiperkalemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Debe controlarse el potasio plasmático y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

Metformina:

Mayor riesgo de acidosis láctica debida a la metformina, debido a una posibilidad de insuficiencia renal funcional vinculada a los diuréticos y más especialmente a los diuréticos del asa. No utilizar la metformina cuando la creatinina plasmática 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 antes de administrar el producto yodado.

Antidepresivos tipo imipramina, 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, tetracosactida (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

La indapamida tiene una influencia menor o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La indapamida no afecta al estado de alerta. Sin embargo, en casos individuales el efecto hipotensor puede afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar maquinaria, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se administra junto con otro agente antihipertensor.

Como resultado, la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas puede verse afectada.

4.8. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas clínicas o de parámetros analíticos son dosis-dependiente. Los diuréticos del tipo de los tiazídicos, entre los que se encuentra la indapamida, pueden provocar los siguientes efectos adversos clasificados en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>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 raras: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: vértigo, fatiga, cefalea, parestesia.

Trastornos oculares

No conocida: derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Trastornos cardiacos

Muy raras: arritmia, hipotensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: vómitos.

Raras: náuseas, estreñimiento, boca seca.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: 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: erupciones maculopapulares

Poco frecuentes: púrpura

Muy raras: edema angioneurótico y/o urticaria, necrólisis 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 renales y urinarios

Muy raras: insuficiencia renal.

Parámetros analíticos

Durante los ensayos clínicos efectuados se ha observado hipokalemia (potasio plasmático $<3,4$ mmol/l) en un 10% de los pacientes y $<3,2$ mmol/l en 4% de los pacientes después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media del potasio plasmático es de 0,23 mmol/l.

Muy raros: Hipercalcemia.

Frecuencia no conocida:

- Depleción de potasio con hipokalemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de 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 es 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

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, hipopotasemia). A nivel clínico, es posible la aparición de náuseas, vómitos, hipotensión, calambres, vértigo, 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, solos.

Código ATC: C03 BA11

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica y seguridad

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 Retard Tevagen 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 intra-individual.

Distribución

La unión de indapamida 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.

Eliminación

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 de la indapamida, 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 del comprimido:

Lactosa monohidrato, spray seco

Hipromelosa, Methocel K4M Premium

Sílice coloidal anhidra.

Estearato magnésico

Recubrimiento (Oprady II blanco 33G28707):

Hipromelosa 6cP (E-464)

Dióxido de titanio
Lactosa monohidrato
Macrogol 3000
Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters PVC/PVdC-Aluminio. Los tamaños de envases disponibles son: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.
28108 Alcobendas. Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74633

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020