

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Indapamida retard Desgen 1,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: 129,5 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo, de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indapamida retard Desgen 1,5 mg 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 insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

Las tiazidas y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está sólo 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 función de la edad, el peso y el sexo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con indapamida si la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

Población pediátrica:

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de Indapamida retard Desgen 1,5 mg en niños y adolescentes.

Ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

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

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 la indapamida, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial.

Advertencias sobre excipientes:

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

Precauciones especiales de empleo

-Equilibrio hidroelectrolítico:

- Sodio plasmático:

Debe determinarse antes de iniciar el tratamiento y, después, a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves. La disminución del sodio plasmático puede ser asintomática inicialmente, por lo que es fundamental realizar controles periódicos, que deberán ser incluso más frecuentes en los pacientes de edad avanzada y en los cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9)

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.

- Potasio plasmático:

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 o polimedicados, 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 el riesgo de arritmias.

Las personas con un intervalo QT prolongado, sea de origen congénito o yatrogénico, 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 eliminación 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.

- **Glucemia:**

En los diabéticos es importante el control de la glucemia, 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 sólo 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.

- **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 de dopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas:

Litio:

Aumento del litio plasmático con signos de sobredosis, como en el caso de una dieta sin sodio (disminución de la excreción urinaria de litio). Sin embargo, si es necesario el uso de diuréticos, es preciso controlar meticulosamente las concentraciones plasmáticas de litio y adaptar la posología.

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. *En casos de hipopotasemia, deben emplearse sustancias que no tengan la desventaja de causar “torsades de pointes”.*

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 arterial súbita y/o insuficiencia renal aguda al iniciar un tratamiento con un IECA en caso de que exista una depleción previa de sodio (sobre todo en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

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

1. o bien interrumpir la administración del diurético tres días antes de iniciar el tratamiento con el IECA y comenzar a administrar un diurético ahorrador de potasio 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 eventualmente después de reducir la dosis del diurético ahorrador de potasio 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. Utilizar 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.

Asociaciones que requieren especial cuidado:

Alopurinol:

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Asociaciones que deben tenerse en consideración:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún 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/l (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 altas de medios de contraste yodados.

Rehidratar al paciente 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 y 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

Indapamida no afecta al estado de alerta, pero en algunos casos puede producir diferentes reacciones relacionadas con la disminución de la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se administra junto con otro agente antihipertensor.

Como consecuencia, la capacidad para conducir vehículos o para utilizar maquinaria puede estar alterada.

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 biológicas o clínicas son dosis-dependiente.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas con indapamida durante el tratamiento 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).

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 metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia	Muy rara
	Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo (ver sección 4.4)	No conocida
	Hiponatremia	No conocida
	Vértigo	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Fatiga	Rara
	Cefalea	Rara
	Parestesia	Rara
	Síncope	No conocida
	Miopía	No conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa	No conocida
	Alteración visual	No conocida
	Arritmia	Muy rara
Trastornos cardiacos	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	No conocida
	Hipotensión	Muy rara
Trastornos vasculares	Vómitos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Rara
	Estreñimiento	Rara
	Sequedad de boca	Rara
	Pancreatitis	Muy rara
	Función hepática anormal	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).	No conocida
	Hepatitis	No conocida
	Reacciones de hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones maculopapulares	Frecuente
	Púrpura	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara
	Urticaria	Muy rara
	Necrolisis epidérmica tóxica	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara

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: Diurético de bajo techo, sulfonamidas monofármaco. 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 medio.

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 Desgen 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

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. La indapamida ha dado resultados negativos en lo que respecta a propiedades mutágenas y carcinógenas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Hidroxietilcelulosa
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento:

Hidroxipropilcelulosa
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con 30 comprimidos en blister (PVC/PVDC/Aluminio o Alu/PA/PVC/Aluminio)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Generfarma S.L.,
C/Isaac Peral, 6
Parque tecnológico
46980 Paterna, Valencia,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).