

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Indapamida Tarbis 1,5 mg comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de liberación prolongada contiene 1,5 mg de Indapamida. También contiene Lactosa monohidrato (122,15 mg por comprimido)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Los comprimidos son recubiertos con película, de color rosa pálido, redondos y biconvexos.

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 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 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 la indapamida, a otras sulfamidas, o a alguno de los excipientes.
- 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, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. En este caso, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.

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.

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.

Potasio en plasma:

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.

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).

Excipientes:

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de Lapp lactasa, o mala absorción 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.

Asímismo, 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 graves, 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.

- **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 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 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.

- **Deportistas:**

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un principio activo 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 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 caso 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 ($\geq 3\text{g/día}$):

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 (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 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.

Baclofeno:

Aumento del efecto antihipertensor.

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

Digitálicos:

La hipokalemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Control de la kalemia y ECG y, en caso necesario, adaptar el tratamiento.

La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen a 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 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 μ mol/l) en el hombre y 12 mg/l (110 μ mol/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 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

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.

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

Resumen del perfil de seguridad

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.

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 ($>1/10$); 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 raros: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso:

Raros: vértigo, fatiga, cefalea, parestesia.

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: derrame coroideo

Trastornos cardíacos:

Muy raros: arritmia, hipotensión.

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).

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, necrosis 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:

Frecuente: Hipopotasemia (ver sección 4.4)

Poco frecuente: Hiponatremia (ver sección 4.4)

Raras: Hipocloremia e hipomagnesemia

Muy raros: Hipercalcemia

Frecuencia no conocida:

- Depleción de potasio con hipokaliemia, 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 cloruro 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.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuente: 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.

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 las 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:

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 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 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

Carbómero

Hidroxipropil celulosa

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Talco

Agua purificada

Recubrimiento pelicular Opadry II Pink (33G24509) formado por:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Lactosa monohidrato

Macrogol/PEG 3000

Triacetato de glicerol

Óxido de hierro amarillo

Óxido de hierro rojo

Óxido de hierro negro.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 30 ó 100 comprimidos acondicionados en blísters (AL/PVC/PVDC)

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TARBIS FARMA, S.L.

Gran Vía Carlos III, 94

08028 – Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021