

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NATRILIX® SR (indapamida)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto de liberación prolongada
Fortaleza:	1,5 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PA- AL- PVC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LES LABORATOIRES SERVIER, SURESNES, FRANCIA.
Fabricante, país:	LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE, GIDY, FRANCIA.
Número de Registro Sanitario:	1704
Fecha de Inscripción:	11 de septiembre de 2001
Composición:	Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
	indapamida 1,5 mg
	lactosa monohidratada 124,5 mg
	glicerol 0,219 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión arterial esencial.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la indapamida, a las demás sulfamidas, o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Encefalopatía hepática o insuficiencia hepática grave.

Hipocaliemia.

Precauciones:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia:

Debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y después a intervalos regulares. Debido a que la disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, es indispensable llevar un control regular, el cual debe ser aún más frecuente en las poblaciones de riesgos tales como las personas de edad avanzada y los cirróticos. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser 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 potásica con hipocaliemia constituye el principal riesgo de los diuréticos tiazídicos y afines. Debe prevenirse el riesgo de aparición de una hipocaliemia (< 3,4 mmol/l)

en ciertas poblaciones de riesgo representadas por las personas de edad avanzada, y/o desnutridas y/o polimedicadas, los cirróticos con edemas y ascitis, los pacientes con enfermedades coronarias así como los que padecen insuficiencia cardíaca. En estos casos, la hipocaliemia aumenta la toxicidad cardíaca de los digitálicos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un espacio QT alargado de origen congénito o iatrogénico corren igualmente un riesgo. La hipocaliemia, al igual que la bradicardia, actúa entonces como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, especialmente la torsión de las puntas, potencialmente fatales.

En todos los casos se requerirán unos controles más frecuentes de la caliemia. El primer control del potasio plasmático debe efectuarse durante la primera semana posterior al comienzo del tratamiento.

La constatación de una hipocaliemia requerirá su corrección.

Calcemia:

Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria del calcio y producir un aumento leve y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con la existencia de un hiperparatiroidismo ignorado.

Antes de evaluar la función paratiroidea deberá interrumpirse el tratamiento.

Glucemia:

Es importante controlar la glucemia en los diabéticos, especialmente ante la presencia de hipocaliemia.

Ácido úrico:

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

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y afines no demuestran su total eficacia cuando la función renal es normal o escasamente alterada (creatininemia inferior a unos valores del orden de 25 mg/l, o sea 220 μ mol/l en un adulto). En las personas de edad avanzada deberá reajustarse el valor de la creatininemia según 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, acarrea una reducción de la filtración glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea sanguínea y de la creatinina. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

Deportistas:

Debe advertirse a los deportistas que esta especialidad contiene un principio activo que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles "antidoping".

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias

En caso de afección hepática, los diuréticos afines a los tiazídicos pueden provocar una encefalopatía hepática. En este caso, deberá interrumpirse inmediatamente la administración del diurético.

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.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Se desaconseja su uso por pacientes con intolerancia a la galactosa, carencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Efectos indeseables:

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 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.

Frecuencia no conocida: síncope.

Trastornos cardíacos.

Muy raros: arritmia, hipotensión.

Frecuencia no conocida: taquicardia helicoidal (Torsades de pointes) potencialmente mortal.

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 alterada.

Frecuencia no conocida: posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática

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 Lyell), síndrome de Stevens Johnson.

Frecuencia no conocida: posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad.

Exploraciones

Frecuencia no conocida:

Alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma.

Aumento de la glucemia y de la uricemia durante el tratamiento: el empleo de estos diuréticos deberá valorarse minuciosamente en los pacientes con gota o con diabetes.

Elevación de las enzimas hepáticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Durante los ensayos clínicos efectuados se ha observado que en ciertos casos se produce una disminución de la kalemia (potasio plasmático $<3,4$ mmol/l) después de 4 a 6 semanas de tratamiento en aproximadamente el 10% de los pacientes y $<3,2$ mmol/l en el 4% de los pacientes. Después de 12 semanas de tratamiento la disminución media de la kalemia es de 0,23 mmol/l.

Muy raros: Hipercalcemia.

Frecuencia no conocida:

Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo.

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.

Trastornos oculares con frecuencia no conocida: miopía, visión borrosa, alteración visual.

Posología y modo de administración:

Vía oral.

Un comprimido cada 24 horas, preferentemente por la mañana.

El comprimido debe ingerirse entero con agua y no debe masticarse.

Unas dosis más elevadas no mejoran la acción antihipertensiva de la indapamida, sino que, por el contrario, aumentan su efecto diurético salurético.

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.

Ancianos

En los ancianos, la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, peso y sexo. Los pacientes ancianos pueden tratarse con NATRILIX SR cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

Pacientes con insuficiencia hepática.

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

Niños y adolescentes:

NATRILIX SR no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia.

Interacción con otros productos medicinales 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 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 caso de hipopotasemia, 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 hipopotasemia: anfotericina B (IV), gluco y mineralocorticoides (sistémicos), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Riesgo importante de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control de la potasemia 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 hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

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

Asociaciones que requieren especial cuidado:

Alopurinol:

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

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 hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Debe controlarse la potasemia 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).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Por regla general, debe evitarse la administración de diuréticos en las mujeres embarazadas y nunca debe usarse como tratamiento de los edemas fisiológicos del embarazo. De hecho, los diuréticos pueden producir una isquemia fetoplacentaria, con riesgo de hipotrofia fetal.

Lactancia

No se recomienda la lactancia (paso a la leche materna).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

TERTENSIF 1,5 mg no modifica la atención, pero en ciertos pacientes puede producir reacciones individuales con relación a una disminución de la presión arterial, especialmente al comienzo del tratamiento o en el caso de asociación con otro fármaco antihipertensor.

Por consiguiente, puede disminuir la capacidad para conducir vehículos o para utilizar máquinas.

Sobredosis:

La indapamida no ha mostrado toxicidad hasta los 40 mg, o sea 27 veces la dosis terapéutica.

Los signos de intoxicación aguda se manifiestan sobre todo por trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia). Clínicamente, posibles náuseas, vómitos, hipotensión arterial, calambres, vértigos, somnolencia, estados de confusión, poliuria u oliguria que pueden llegar hasta la anuria (por hipovolemia).

Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente el o los productos ingeridos mediante lavado gástrico y/o administración de carbón activado, y después en la restauración del equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta la normalización.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: CO3BA11.

Grupo farmacoterapéutico: Sulfonamidas, monodrogas.

La indapamida es un derivado sulfamídico con un núcleo indol, emparentado con los diuréticos tiazídicos en el plano farmacológico, que actúa inhibiendo la reabsorción del sodio a nivel del segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria del sodio y de los cloruros, y, en menor grado, la excreción de potasio y de magnesio, aumentando así la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Los estudios de fases II y III han mostrado, en la monoterapia, un efecto antihipertensor que se prolonga durante 24 horas. Aparece en dosis en las que apenas se demuestran sus propiedades diuréticas.

Su actividad antihipertensora se relaciona con una mejoría de la adaptabilidad arterial y una disminución de las resistencias periféricas totales y arteriolares.

La indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Existe un límite del efecto antihipertensor de los diuréticos tiazídicos y afines más allá de determinadas dosis, mientras que los efectos secundarios siguen aumentando: en caso de ineficacia del tratamiento no intentar aumentar las dosis.

Por otra parte, se ha demostrado a corto, medio y largo plazo en el hipertenso, que la indapamida:

Respeto el metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL.

Respeto el metabolismo glucídico, incluso en el hipertenso diabético.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

NATRILIX SR se presenta bajo una forma galénica de liberación lenta, gracias a un sistema matricial con dispersión del principio activo en el seno de un soporte que permite una lenta liberación de la indapamida.

Absorción

La fracción liberada de indapamida es rápida y totalmente absorbida por el tracto digestivo.

La ingestión de alimentos aumenta ligeramente la velocidad de absorción, pero no influye sobre la cantidad de producto absorbido.

El pico sanguíneo después de la administración única se alcanza aproximadamente 12 horas después de la toma. La repetición de las tomas permite limitar las variaciones de concentraciones sanguíneas entre dos tomas.

Existe una variabilidad intraindividual.

Distribución

La unión con las proteínas plasmáticas es del 79 %.

La vida media de eliminación está comprendida entre 14 y 24 horas (una media de 18 horas).

El estado de equilibrio se alcanza a los 7 días.

Las administraciones repetidas no se acumulan.

Metabolismo

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

Poblaciones de riesgo

Los parámetros farmacocinéticos permanecen invariables en los pacientes con insuficiencia renal.

Datos de seguridad preclínicos

Las dosis más elevadas administradas por vía oral en diferentes especies animales (de 40 a 8000 veces la dosis terapéutica) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los principales síntomas de los estudios de toxicidad aguda con la indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal están relacionados con la actividad farmacológica de la indapamida, es decir la bradipnea y vasodilatación periférica.

Las pruebas de mutagenicidad y de carcinogenicidad de la indapamida se han revelado negativas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2018.