

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>NATRILIX® SR</b> (Indapamida)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto de liberación prolongada.
<b>Fortaleza:</b>	1,50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de AL/PA/AL/PVC con 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Les Laboratoires Servier, Francia.
<b>Fabricante, país:</b>	Les Laboratoires Servier Industrie, Francia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1704
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de septiembre del 2001.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:	
Indapamida	1,50 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	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

Deberá controlarse antes de iniciar el tratamiento, y después a intervalos regulares. De hecho, cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser graves. 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 riesgo tales como las personas de edad avanzada y los cirróticos.

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  $\mu$ 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 especiales

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:

El tratamiento con TERTENSIF SR está contraindicado en los pacientes con galactosemia congénita, déficit de lactasa o malabsorción de la glucosa o de la galactosa.

**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.

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

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, necrolisis 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

Parámetros analíticos:

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 hipokaliemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con 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.

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.

### **Posología y método 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 TERTENSIF 1,5 mg 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:

TERTENSIF 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 desaconsejadas

Litio.

Aumento de la litemia con signos de sobredosis, al igual que durante un régimen sin sodio (disminución de la excreción urinaria de litio). Sin embargo, si es necesario el uso de diuréticos, deberá procederse a una vigilancia estricta de la litemia y a la adaptación de la posología.

Asociaciones que precisan observar precauciones en su empleo.

Medicamentos que puedan provocar torsión de las puntas.

Clase la antiarrítmicos (quinidina, hidroquinidina, disopiramida).

Clase III antiarrítmicos (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).

Algunos antipsicóticos:

Fenotiazinas, (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),

Benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida).

Butirofenones (droperidol, haloperidol).

Otros: bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamina IV.

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular la torsión de las puntas (la hipocaliemia es un factor de riesgo).

La hipocaliemia deberá controlarse y corregirse, si es necesario, antes de introducir una asociación. Deberá controlarse la clínica, los electrolitos plasmáticos y el ECG.

Utilice sustancias que no presentan ninguno riesgo de torsión de las puntas ante la presentación de una hipocaliemia.

A.I.N.E. (vía general), incluidos los inhibidores selectivos de los COX-2, los salicilatos a dosis elevadas (>3g/día):

Posible disminución del efecto antihipertensor de la indapamida.

Riesgo de insuficiencia renal aguda en el enfermo deshidratado (disminución de la filtración glomerular). Hidratar al enfermo; vigilar la función renal al comienzo del tratamiento.

Inhibidores de la enzima de conversión (I.E.C.):

Riesgo de hipotensión arterial brusca y/o de insuficiencia renal aguda en la instauración de un tratamiento mediante un inhibidor de la enzima de conversión en caso de depleción sódica preexistente (en especial en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En el caso de la hipertensión esencial, cuando un tratamiento diurético previo puede haber ocasionado una depleción sódica, es necesario:

Suspender el diurético 3 días antes del comienzo del tratamiento con el I.E.C. y volver a introducir, si es necesario, un diurético hipocaliemante; o bien administrar dosis iniciales reducidas de I.E.C. y aumentar progresivamente.

En la insuficiencia cardíaca congestiva, comenzar por una dosis muy baja de I.E.C., eventualmente después de una reducción de la dosis del diurético hipocaliemante asociado.

En todos los casos, vigilar la función renal (dosificación de la creatinemia) durante las primeras semanas del tratamiento con el I.E.C.

Otros hipocaliemantes: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía general), tetracosactida, laxantes estimulantes.

Riesgo aumentado de hipocaliemia (efecto aditivo).

Vigilancia de la caliemia y, si es necesario, corrección; a tomar especialmente en cuenta en caso de terapéutica digitálica. Utilizar laxantes no estimulantes.

Baclofeno

Aumento del efecto antihipertensor.

Hidratar al enfermo, vigilar la función renal al comienzo del tratamiento.

Digitálicos.

La hipocaliemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Vigilancia de la caliemia, ECG y, llegado el caso, reconsideración del tratamiento.

Asociaciones a considerar.

Diuréticos hipercaliemiantes (amilorida, espironolactona, triamtireno).

En caso de una asociación racional, útil en determinados pacientes, no debe excluirse la aparición de una hipocaliemia o de una hipercaliemia (en especial en los pacientes con insuficiencia renal o los diabéticos). Vigilar la caliemia y el ECG y, llegado el caso, reconsiderar el tratamiento.

Metformina.

Mayor riesgo de aparición de una acidosis láctica debida a la metformina activada por una eventual insuficiencia renal relacionada con los diuréticos y, más especialmente, con los diuréticos del ansa.

No utilizar la metformina cuando la creatininemia sobrepase los 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 micromoles/litro) en la mujer.

Productos de contraste yodados.

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con la utilización de dosis elevadas de productos de contraste yodados.

Rehidratación antes de la administración del producto yodado.

Antidepresores imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos.

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

Calcio (sales de)

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria del calcio.

Ciclosporina, Tacrolimus

Riesgo de aumento de la creatininemia, sin modificación de las tasas circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción hidrosódica.

Corticoides, tetracosactida (vía general)

Disminución del efecto antihipertensor (retención hidrosódica de 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:**

Diurético del segmento cortical de dilución.

Código ATC: CO3 BA 11 (Sistema Cardiovascular)

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):**

TERTENSIF 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:** 30 de noviembre 2014.