



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

5589

BUENOS AIRES, 05 AGO 2014

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-004200-13-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LES LABORATOIRES SERVIER FRANCIA (solicitante), representada en la República Argentina por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que la recurrente solicita la aprobación de un nuevo producto Medicinal NATRIXAM, constituido por una nueva asociación terapéutica de INDAPAMIDA + AMLODIPINA.

Que el producto se presenta en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos de liberación modificada en las siguientes concentraciones Indapamida 1,5 mg - Amlodipina 5 mg e Indapamida 1,5 mg- Amlodipina 10 mg,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°  
**5589**

cuya indicación propuesta es la hipertensión arterial como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión cardiopática en pacientes ya controlados con la asociación.

Que la referida firma presenta el trámite de conformidad al Artículo 5° (formulario 1.2.5) dado que aún cuando el producto ha sido recientemente aprobado en Francia (fs. 740/831), no se encuentra autorizado para su consumo en el mercado de ningún país perteneciente al Anexo I del decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93), no pudiéndose cumplimentar lo exigido por el artículo 4° del aludido Decreto.

Que asimismo, el Departamento de Evaluación de Medicamentos informa que este producto es la asociación de dos productos aprobados en el mercado local por SERVIER ARGENTINA S.A. que son: Indapamida de tipo tiazidico (aprobada en Europa en 1974) y la AMLODIPINA un antagonista de los canales lentos de calcio Dihidropirínico (Registrado en EUROPA en 1990).

Que la Indapamida, principio activo de NATRILIX SR del Laboratorio SERVIER ARGENTINA S.A., y la Amlodipina se comercializan en la misma dosis por diversos laboratorios nacionales, cuyo uso a nivel local e internacional data de más de dos décadas en el arsenal terapéutico de la hipertensión en la patología cardiovascular.

Que el DEM informa asimismo que la justificación de la nueva asociación esta basada en sus efectos sinérgicos con varios mecanismos fisiopatológicos y en su compatibilidad desde el punto de vista farmacocinético,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5589

en su mecanismo de acción complementaria para la disminución de la tensión arterial y en la protección de los órganos dianas afectados por la hipertensión arterial como el corazón (regresión de la hipertrofia ventricular izquierda).

Que la American Society of Hipertension (ASH) y la EMEA (ESC EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY) ESC European Society presentan su recomendación en el año 2011 en un documento de síntesis sobre la terapia de asociación de dos o más drogas en un comprimido único, el cual puede ser indicado como tratamiento inicial en pacientes que necesitan politerapia como segunda etapa.

Que para la ASH la proporción de pacientes en la HTA ESTADIO II que alcanza el objetivo fue significativa, 50 % con la doble asociación menos que la triple que alcanzó el 71 %.

J Que las Directrices 2007 a 2010 de la ESC subrayan que la monoterapia reduce la HTA de manera eficaz en un número limitado de pacientes y que la mayoría de los pacientes requieren dos o más drogas para obtener el control de HTA hecho que ha sido refrendado por varios e importantes ensayos clínicos multicéntricos con diuréticos tiazídicos + antagonistas de calcio (fs 128).

Que estudios de Bioequivalencia fueron efectuados de acuerdo con la Directriz sobre investigación de bioequivalencia de la CPMP en enero de 2010, efectuándose tres estudios de bioequivalencia de la asociación fija frente a los productos de referencia.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

5589

Que los ensayos se efectuaron con el diseño estándar recomendado, estudios abiertos aleatorios cruzados en 2 períodos, con un período de reposo farmacológico de al menos 2 semanas (fojas 124 a 125).

Que el DEM concluye que se demuestra la bioequivalencia entre la asociación fija de Indapamida 1,5mg / Amlodipina 1mg e Indapamida 1,5 más un comprimido de amlodipina 1mg.

Que cada área técnica del INAME tomó la intervención de su competencia, aprobando los pertinentes rótulos y prospectos.

Que el Departamento de Evaluación de Medicamentos estima que desde el punto de vista médico y técnico están cumplidos los requisitos exigidos por el Artículo 5° del Decreto 150/92 para la aprobación de una nueva asociación fija con la forma farmacéutica de comprimidos recubiertos de liberación modificada de las dos concentraciones de Inapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg e Inadapina 1,5 mg y amlodipina 10 mg.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5589

de Medicamentos, en la que informa que: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, b) La información preclínica aportada se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos, c) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos en la que informa que: a) Los ensayos clínicos de Fase I; II y III se consideran aceptables, teniendo en cuenta que han sido realizados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica. b) La indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables, reuniendo el producto estudiado los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

5589

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NATRIXAM y nombre/s genérico/s INDAPAMIDA + AMLODIPINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.5., por LES LABORATOIRES SERVIER FRANCIA, representada en Argentina por SERVIER ARGENTINA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

5589

"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - El titular del Certificado deberá comunicar a la ANMAT la fecha de inicio de la comercialización de la nueva especialidad medicinal, en sus formas farmacéuticas autorizadas por la presente Disposición.

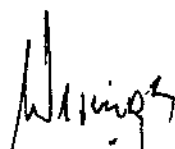
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-004200-13-4

DISPOSICIÓN Nº:

5589

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5589

Nombre comercial: NATRIXAM

Nombre/s genérico/s: INDAPAMIDA + AMLODIPINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LES LABORATOIRES  
SERVIER INDUSTRIE (IMPORTACION HASTA EL GRANEL). CRICCA S.A.  
(ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 905 RUE DE SARAN 45520,  
GIDY, FRANCIA. LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 15 DE NOVIEMBRE DE  
1889 N° 1774, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: NATRIXAM 1.5 mg - 5 mg.

Clasificación ATC: C08GA02.

Indicación/es autorizada/s: NATRIXAM ESTA INDICADO COMO TERAPIA DE





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

5589

SUSTITUCION PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL EN  
PACIENTES YA CONTROLADOS CON INDAPAMIDA Y AMLODIPINA  
ADMINISTRADOS DE MANERA CONCURRENTENTE A LA MISMA DOSIS.

Concentración/es: 5 mg DE AMLODIPINA, 1.5 mg DE INDAPAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA 5 mg, INDAPAMIDA 1.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.66 mg, POVIDONA 8.6 mg, DIOXIDO  
DE TITANIO 1.98 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.5 mg, CELULOSA  
MICROCRISTALINA 128.09 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 104.5 mg, GLICEROL  
0.62 mg, HIPROMELOSA 94.3 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 6.3  
mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 0.82 mg, MACROGOL 6000 0.65797 mg,  
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 56.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS  
RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

5589

País de origen hasta el granel, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
FRANCIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LES LABORATOIRES  
SERVIER INDUSTRIE. (IMPORTACION HASTA EL GRANEL). CRICCA S.A.  
(ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 905 RUE DE SARAN 45520,  
GIDY, FRANCIA. LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 15 DE NOVIEMBRE DE  
1889 N° 1774, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: NATRIXAM 1.5 mg - 10 mg.

Clasificación ATC: C08GA02.

Indicación/es autorizada/s: NATRIXAM ESTA INDICADO COMO TERAPIA DE  
SUSTITUCION PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL EN  
PACIENTES YA CONTROLADOS CON INDAPAMIDA Y AMLODIPINA  
ADMINISTRADOS DE MANERA CONCURRENTENTE A LA MISMA DOSIS.

Concentración/es: 10 mg DE AMLODIPINA, 1.5 mg DE INDAPAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA 10 mg, INDAPAMIDA 1.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.66 mg, POVIDONA 8.6 mg, DIOXIDO  
DE TITANIO 1.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.5 mg, CELULOSA



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

5589

MICROCRISTALINA 121.16 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 104.5 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.23 mg, GLICEROL 0.62 mg, HIPROMELOSA 94.3 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 6.3 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 0.82 mg, MACROGOL 6000 0.5797 mg, HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 56.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen hasta el granel, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: FRANCIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (IMPORTACION HASTA EL GRANEL). CRICCA S.A. (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 905 RUE DE SARAN 45520, GIDY, FRANCIA. LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

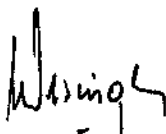


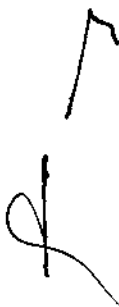
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 15 DE NOVIEMBRE DE  
1889 N° 1774, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

5589

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5589

*Orsingher*

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

5589



Proyecto de rotulo

**NATRIXAM® 1.5 mg - 5 mg**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada**  
**Venta bajo receta**

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: **Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg** (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). **Excipientes:** **Núcleo del comprimido:** lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. **Recubrimiento:** glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado nº

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires.

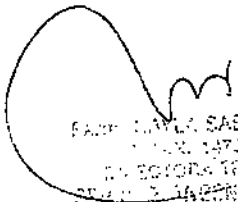
Representante e importador:

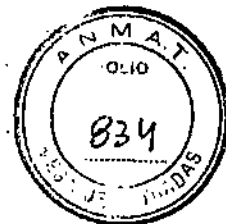
SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. del Libertador 5926 8º Piso - C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara en los envases x 15 x  
60 y x 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

  
NAYLA SABBATELLA  
FOLIO 833  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



3589

Proyecto de rotulo

**NATRIXAM® 1.5 mg -10 mg  
INDAPAMIDA 1.5 mg – AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada  
Venta bajo receta**

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: **Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg** (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). **Excipientes: Núcleo del comprimido:** lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. **Recubrimiento:** glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado n°

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 – Martínez –  
Buenos Aires.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

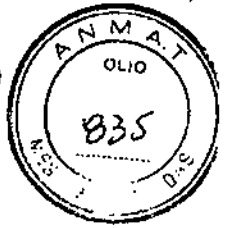
Av. del Libertador 5926 8° Piso – C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara en los envases x 15 x  
60 y x 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Proyecto de rotulo

**NATRIXAM® 1.5 mg - 5 mg  
INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada  
Venta bajo receta**

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene:  
**Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg** (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). **Excipientes: Núcleo del comprimido:** lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. **Recubrimiento:** glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado nº

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. del Libertador 5926 8º Piso - C1428ARP - Capital Federal.

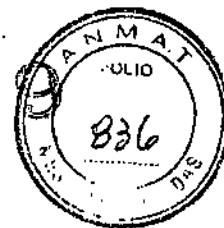
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara en los envases x 15 x  
60 y x 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



558



Proyecto de rotulo

**NATRIXAM® 1.5 mg -10 mg  
INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada  
Venta bajo receta**

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: **Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg** (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). **Excipientes: Núcleo del comprimido:** lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. **Recubrimiento:** glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

Posología:

Ver prospecto interno.

**Conservación:**

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado nº

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

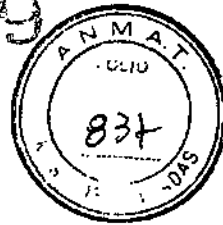
Av. del Libertador 5926 8º Piso - C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara en los envases x 15 x  
60 y x 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Proyecto de rotulo

**NATRIXAM® 1.5 mg - 5 mg  
INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada  
Venta bajo receta**

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: **Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg** (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). **Excipientes:** **Núcleo del comprimido:** lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. **Recubrimiento:** glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado n°

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

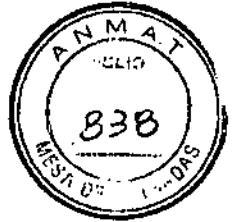
Av. del Libertador 5926 8° Piso - C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara en los envases x 15 x  
60 y x 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
N.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Proyecto de rotulo

**NATRIXAM® 1.5 mg -10 mg  
INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada  
Venta bajo receta**

Contenido:

Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: **Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg** (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). **Excipientes: Núcleo del comprimido:** lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. **Recubrimiento:** glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

Posología:

Ver prospecto Interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado nº

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

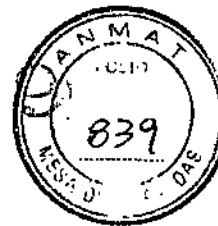
Av. del Libertador 5926 8° Piso - C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara en los envases x 15 x  
60 y x 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



Proyecto de Prospecto

**NATRIXAM®**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada**  
**Venta bajo receta**

**COMPOSICIÓN**

**Natrixam 1.5 mg - 5 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Natrixam 1.5 mg - 10 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos. Código ATC: C08GA02.


**INDICACIÓN TERAPÉUTICA**

Natrixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes ya controlados con indapamida y amlodipina administrados de manera concurrente a la misma dosis.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**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.

  
Patricia MAYDA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



La amlodipina es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos del calcio o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular.

**Efectos farmacodinámicos:**

Los resultados obtenidos en los estudios de fases II y III han mostrado que indapamida en monoterapia ejerce 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.

En los pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipina reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como en erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina.

Amlodipina no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

**Eficacia clínica y seguridad:**

No se han estudiado los efectos de Natrixam sobre la mortalidad y morbilidad.

En el caso de amlodipina, un estudio aleatorizado, doble ciego, de morbilidad - mortalidad denominado "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) fue realizado para comparar los nuevos tratamientos: amlodipina 2,5-10 mg/d (antagonista del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea con el del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o mayores fueron aleatorizados y se les realizó un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio previo o ictus (> de 6 meses antes de la inclusión en el estudio) o documentación de otra enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%) y, fumador activo (21,9%).

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No se observó una diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 (IC 95% (0,90-1,07) p=0.65). Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipina en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (IC 95% [1,25-1,52] p<0.001)). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en todas las causas de mortalidad entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona, RR 0,96 (IC 95% [0,89-1,02] p=0.20).

**Población pediátrica:**

No existen datos disponibles con Natrixam en niños.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Natrixam en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión.

**Efectos farmacocinéticos:**

La administración conjunta de Indapamida y amlodipina no modifica las propiedades farmacocinéticas en comparación con su administración por separado.

**Indapamida:** 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.

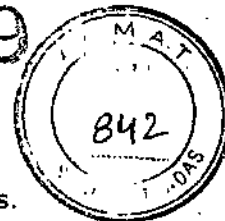
**Absorción:**

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

  
FARM. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



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.

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.

**Amlodipina:**

Amlodipina se presenta bajo una forma galénica de liberación inmediata.

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas:

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. En estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente un 97,5% del amlodipina circulante se une a proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad de amlodipina no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Biotransformación/eliminación

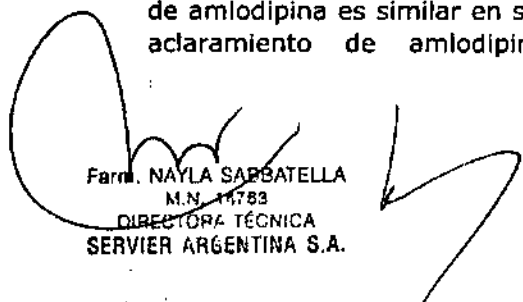
La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Uso en pacientes con alteración de la función hepática

En relación con la administración de amlodipina, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipina disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

Uso en pacientes de edad avanzada

El tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipina es similar en sujetos ancianos y en más jóvenes. El aclaramiento de amlodipina tiende a disminuir con los

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



consiguientes aumentos en el AUC y en la vida media de eliminación en los pacientes ancianos. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

**Datos preclínicos sobre seguridad:**

**Indapamida:**

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 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.

No se alteró la fertilidad en ratas hembras ni machos.

**Amlodipina:**

**Toxicología reproductiva**

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del tiempo del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

**Alteraciones de la fertilidad**

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipina durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

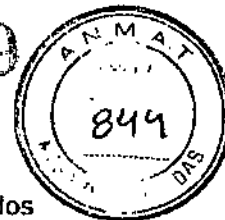
**Carcinogénesis, mutagénesis**

Las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

\*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

#### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Según criterio médico. Vía oral.

Posología orientativa: Un comprimido al día en una toma única, preferentemente por la mañana, que debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

La combinación a dosis fija no es adecuada para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio en la posología, el ajuste de dosis debe realizarse con los componentes individuales.

#### **Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Natrixam en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

#### **Pacientes con insuficiencia renal:**

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de edad avanzada pueden tratarse con Natrixam según la función renal.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada; por lo tanto se debe seleccionar la dosis con precaución y se debe comenzar con el rango inferior de dosis.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfamidas, a los derivados de dihidropiridinas o a alguno de los excipientes descriptos en "Composición".

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.

Hipopotasemia.

Lactancia.

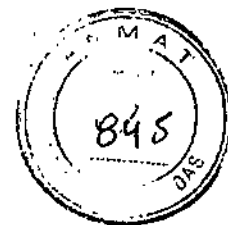
Hipotensión grave.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto).

Farm. NAYLA SABBATELLA  
I.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

0589



Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Advertencias especiales

#### **Encefalopatía hepática:**

En caso de afección hepática, los diuréticos del tipo de los tiazídicos pueden inducir una encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. Debido a la presencia de indapamida, si esto ocurre, la administración de Natrixam debe interrumpirse inmediatamente.

#### **Fotosensibilidad:**

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos del tipo de los tiazídicos. 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.

### Precauciones de uso

#### **Crisis hipertensivas:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipina en crisis hipertensivas.

#### **Equilibrio hidroelectrolítico:**

- **Natremia:**

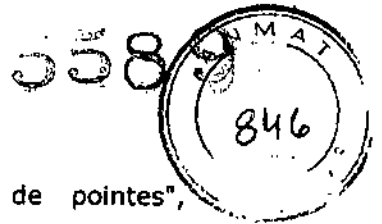
La natremia debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser muy graves. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática por lo 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.

- **Potasemia:**

La depleción potásica con hipopotasemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y similares. El riesgo de aparición de una hipopotasemia (<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 hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de las preparaciones con digitálicos y el riesgo de arritmias.

Asimismo, presentan una situación de riesgo las personas con alargamiento del intervalo QT, independientemente que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



de arritmias graves, especialmente "torsades de pointes", potencialmente fatales.

En todos los casos descritos anteriormente, es preciso controlar con mayor frecuencia la potasemia. 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 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:**

Debido a la presencia de indapamida, en los diabéticos es importante controlar la glucemia, especialmente en presencia de hipopotasemia.

**Insuficiencia cardíaca:**

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipina que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

**Función renal:**

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.

Amlodipina puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



plasmáticas de amlodipina no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipina no es dializable.

El efecto de la combinación de Natrixam no ha sido probado en disfunción renal. En insuficiencia renal, las dosis de Natrixam deben respetar aquellas de los componentes individuales tomados individualmente.

**Ácido úrico:**

Debido a la presencia de indapamida, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota en pacientes hiperuricémicos.

**Función hepática:**

La semivida de amlodipina se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el tratamiento con amlodipina se debe iniciar con la dosis más baja del rango y se debe utilizar con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El efecto de la combinación de Natrixam no ha sido probado en disfunción hepática. Teniendo en cuenta el efecto de indapamida y amlodipina, Natrixam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

**Pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con Natrixam de acuerdo a la función renal.

**Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con Intolerancia hereditaria a galactosa, de Insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Natrixam tiene un efecto leve o moderado 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.

Amlodipina puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas,

Farm. NATLA SABBATELLA  
M. N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Relacionadas con indapamida:

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".


#### **AINes (sistémicos) incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, dosis elevadas de ácido salicílico ( $\geq 3g/día$ ):**

Posible reducción del efecto antihipertensor de la indapamida.

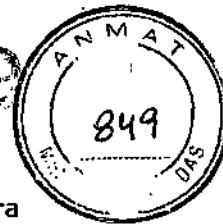
Riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular). Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

#### **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).

Firma:   
Firma: NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



*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.

**Digitálicos:**

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Control de la potasemia y ECG y, en caso necesario, adaptar el tratamiento.

**Baclofeno:**

Aumento del efecto antihipertensor.

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

*Asociaciones a tomar en consideración:*

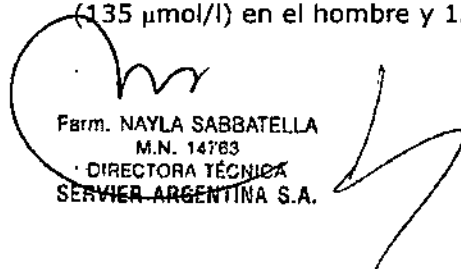
**Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno):**

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. 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  $\mu$ mol/l) en el hombre y 12 mg/l (110  $\mu$ mol/l) en la mujer.

  
FARM. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



**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, tetracosactida (sistémicos):**

Disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

Relacionados con amlodipina:

**Dantroleno (infusión):** En animales se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

**Agentes inhibidores del CYP3A4:** El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

**Agentes inductores del CYP3A4:** No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipina. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por



5589

ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipina. Se debe tener precaución cuando amlodipina se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

**Efectos de amlodipina en otros medicamentos:**

El efecto hipotensor de amlodipina se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

En estudios clínicos de interacción, amlodipina no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina dio como resultado un aumento del 77% de la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes en tratamiento con amlodipina.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia:

Natrixam no está recomendado durante el embarazo.

Natrixam está contraindicado durante la lactancia.

**Embarazo:**

*Relacionado con indapamida*

Una exposición prolongada a tiazida durante el tercer trimestre de embarazo, puede reducir el volumen plasmático maternal y el flujo sanguíneo uteroplacentario que puede provocar una isquemia fetoplacentaria, y retraso en el crecimiento fetal.

Además, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

*Relacionado con amlodipina*

No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en la especie humana. En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas.

**Lactancia:**

*Relacionado con indapamida*

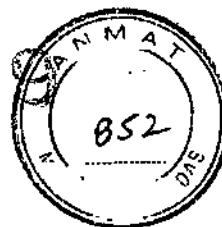
Indapamida se elimina en la leche materna. Indapamida está estrechamente relacionada con diuréticos del tipo de los tiazídicos que se han asociado, durante la lactancia, con una reducción e incluso supresión de la leche materna. Puede aparecer hipersensibilidad a los medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia.

*Relacionado con amlodipina*

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



558



Se desconoce si la amlodipina es eliminada en la leche materna.

**Fertilidad:**

*Relacionado con indapamida*

Indapamida no tiene efecto sobre la función reproductora ni sobre la fertilidad.

*Relacionado con amlodipina*

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

**REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad:

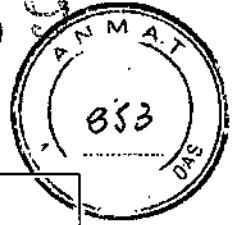
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con indapamida y amlodipina administradas de forma separada son: somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, rubefacción, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos, edema y fatiga.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con indapamida y amlodipina con las siguientes frecuencias: 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	
		Indapamida	Amlodipina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
	Agranulocitosis	Muy rara	-
	Anemia aplásica	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Frecuente Durante los ensayos clínicos, se ha observado hipopotasemia (potasio plasmático)	-

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

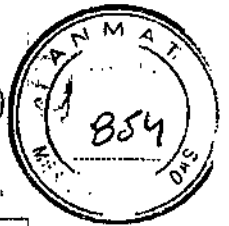
5589



		<3,4 mmol/l) después de 4 a 6 semanas de tratamiento en 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 potasemia es de 0,23 mmol/l.	
	Hiperglucemia	-	Muy rara
	Hipercalcemia	Muy rara	-
	Hiponatremia con hipovolemia	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	-	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuente
	Depresión	-	Poco frecuente
	Confusión	-	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Mareo	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Cefalea	Rara	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Temblores	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	Poco frecuente
	Síncope	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Hipoestesia	-	Poco frecuente
	Parestesia	Rara	Poco frecuente
	Vértigo	Rara	-
	Hipertonía	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	Muy rara
<b>Trastornos oculares</b>	Alteraciones visuales	-	Poco frecuente

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

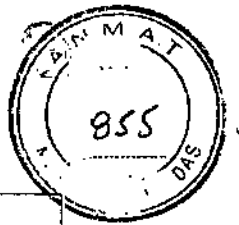
558



	(incluyendo diplopía)		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Tinnitus	-	Poco frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones	-	Frecuente
	Infarto de miocardio	-	Muy rara
	Arritmia (Incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal)	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción	-	Frecuente
	Hipotensión	Muy rara	Poco frecuente
	Vasculitis	-	Muy rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	-	Poco frecuente
	Rinitis	-	Poco frecuente
	Tos	-	Muy rara
<b>Trastornos gastro-intestinales</b>	Dolor abdominal	-	Frecuente
	Náuseas	Rara	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	-	Poco frecuente
	Alteración del tránsito intestinal (incluido diarrea y estreñimiento)	-	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	Muy rara
	Hiperplasia gingival	-	Muy rara
	Estreñimiento	Rara	Poco frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis	Frecuencia no conocida	Muy rara
	Ictericia	-	Muy rara
	Elevación de las enzimas	Frecuencia no conocida	Muy rara**

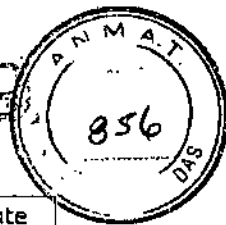
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVICIO ARGENTINA S.A.

558



	hepáticas		
	Función hepática anormal	Muy rara	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida	-
<b>Transtornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Erupciones maculopapulares	Frecuente	-
	Púrpura	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alopecia	-	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	Poco frecuente
	Sudoración excesiva	-	Poco frecuente
	Prurito	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	-	Poco frecuente
	Exantema	-	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara	Muy rara
	Urticaria	Muy rara	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica	Muy rara	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara	Muy rara
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy rara
	Edema de Quincke	-	Muy rara
	Fotosensibilidad	Se han notificado casos de fotosensibilidad	Muy rara
	Possible empeoramiento de un lupus eritematoso disseminado agudo ya establecido	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Hinchazón de tobillos	-	Frecuente
	Artralgia	-	Poco frecuente
	Mialgia	-	Poco frecuente
	Calambres musculares	-	Poco frecuente

Farm. NUYLAVSABATELLA  
 M.N. 14793  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SERVIER ARGENTINA S.A.



	Dolor de espalda	-	Poco frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Alteraciones de la micción	-	Poco frecuente
	Nicturia	-	Poco frecuente
	Aumento de la frecuencia urinaria	-	Poco frecuente
	Fallo renal	Muy rara	-
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Impotencia	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema	-	Frecuente
	Fatiga	Rara	Frecuente
	Dolor de pecho	-	Poco frecuente
	Astenia	-	Poco frecuente
	Dolor	-	Poco frecuente
	Malestar	-	Poco frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso	-	Poco frecuente
	Pérdida de peso	-	Poco frecuente
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Frecuencia no conocida	-
	Glucemia aumentada y uricemia aumentada durante el tratamiento	Frecuencia no conocida Debe evaluarse cuidadosamente la conveniencia de estos diuréticos en pacientes con gota o pacientes diabéticos	-

### **SOBREDOSIS**

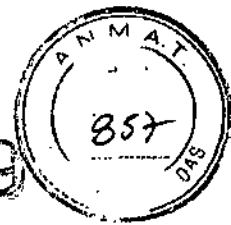
En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, TEL 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, TEL 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, TEL (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e Informar el estado del paciente.

### **Para indapamida:**

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 arterial, calambres, vértigos, somnolencia, confusión,

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



3589

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.

**Para amlodipina:**

La experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

Tratamiento

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipina, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipina, ha demostrado reducir la tasa de absorción de amlodipina.

Como amlodipina se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

**CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD**

En su envase original, conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**PRESENTACIONES**

**NATRIXAM 1.5 / 5:** Envases conteniendo 15; 30; 60 o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 5 mg de amlodipina.

**NATRIXAM 1.5 / 10:** Envases conteniendo 15, 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 10 mg de amlodipina.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Certificado nº  
Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)  
Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires. Representante e importador:  
**SERVIER ARGENTINA S.A.**  
Av. del Libertador 5926 8º Piso - C1428ARP - Capital Federal.  
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.  
Versión: Figurará la fecha de Aprobación por ANMAT

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



Proyecto de Prospecto

**NATRIXAM®**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada**  
**Venta bajo receta**

**COMPOSICIÓN**

**Natrixam 1.5 mg - 5 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Natrixam 1.5 mg - 10 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos. Código ATC: C08GA02.

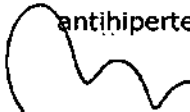
**INDICACIÓN TERAPÉUTICA**

Natrixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes ya controlados con indapamida y amlodipina administrados de manera concurrente a la misma dosis.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**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.

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.





589

La amlodipina es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos del calcio o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular.

**Efectos farmacodinámicos:**

Los resultados obtenidos en los estudios de fases II y III han mostrado que indapamida en monoterapia ejerce 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.

En los pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipina reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como en erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina.

Amlodipina no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

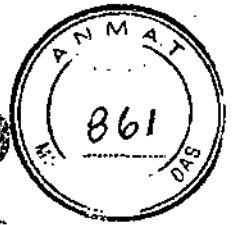
**Eficacia clínica y seguridad:**

No se han estudiado los efectos de Natrixam sobre la mortalidad y morbilidad.

En el caso de amlodipina, un estudio aleatorizado, doble ciego, de morbilidad - mortalidad denominado "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) fue realizado para comparar los nuevos tratamientos: amlodipina 2,5-10 mg/d (antagonista del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea con el del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14793  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVICIO ARGENTINA S.A.

5589



Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o mayores fueron aleatorizados y se les realizó un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio previo o ictus (> de 6 meses antes de la inclusión en el estudio) o documentación de otra enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%) y, fumador activo (21,9%).

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No se observó una diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 (IC 95% (0,90-1,07) p=0,65). Entre las variables secundarias, la incidencia de Insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipina en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (IC 95% [1,25-1,52] p<0,001)). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en todas las causas de mortalidad entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona, RR 0,96 (IC 95% [0,89-1,02] p=0,20).

#### **Población pediátrica:**

No existen datos disponibles con Natrxam en niños. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Natrxam en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión.

#### **Efectos farmacocinéticos:**

La administración conjunta de indapamida y amlodipina no modifica las propiedades farmacocinéticas en comparación con su administración por separado.

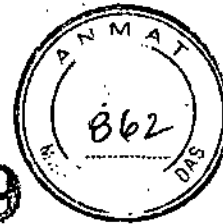
**Indapamida:** Indapamida 1,5 mg se presenta bajo una forma galénica de liberación prolongada gracias a un sistema de matrices en el que el principio activo se dispersa dentro de un soporte que permite una liberación prolongada.

#### 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

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14705  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



389

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.

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.

**Amlodipina:**

Amlodipina se presenta bajo una forma galénica de liberación inmediata.

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas:

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. En estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente un 97,5% del amlodipina circulante se une a proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad de amlodipina no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Biotransformación/eliminación

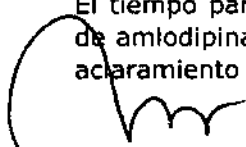
La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Uso en pacientes con alteración de la función hepática

En relación con la administración de amlodipina, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipina disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

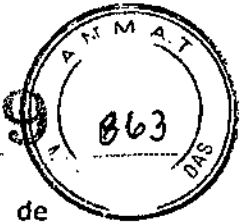
Uso en pacientes de edad avanzada

El tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipina es similar en sujetos ancianos y en más jóvenes. El aclaramiento de amlodipina tiende a disminuir con los

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



consiguientes aumentos en el AUC y en la vida media de eliminación en los pacientes ancianos. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

##### **Indapamida:**

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 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.

No se alteró la fertilidad en ratas hembras ni machos.

##### **Amlodipina:**

###### Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del tiempo del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

###### Alteraciones de la fertilidad

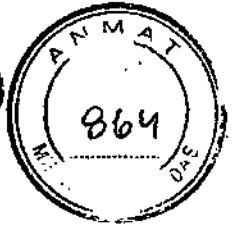
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a  $\text{mg/m}^2$ ). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipina durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona foliculoestimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

###### Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a  $\text{mg/m}^2$ ) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

3589



Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

\*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

#### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Según criterio médico. Vía oral.

Posología orientativa: Un comprimido al día en una toma única, preferentemente por la mañana, que debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

La combinación a dosis fija no es adecuada para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio en la posología, el ajuste de dosis debe realizarse con los componentes individuales.

#### **Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Natrixam en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

#### **Pacientes con insuficiencia renal:**

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de edad avanzada pueden tratarse con Natrixam según la función renal.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada; por lo tanto se debe seleccionar la dosis con precaución y se debe comenzar con el rango inferior de dosis.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfamidas, a los derivados de dihidropiridinas o a alguno de los excipientes descriptos en "Composición".

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.

Hipopotasemia.

Lactancia.

Hipotensión grave.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto).

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA.  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Insuficiencia cardiaca hemodinamicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### Advertencias especiales

#### **Encefalopatía hepática:**

En caso de afección hepática, los diuréticos del tipo de los tiazídicos pueden inducir una encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. Debido a la presencia de indapamida, si esto ocurre, la administración de Natrixam debe interrumpirse inmediatamente.

#### **Fotosensibilidad:**

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos del tipo de los tiazídicos. 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.

#### Precauciones de uso

#### **Crisis hipertensivas:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipina en crisis hipertensivas.

#### **Equilibrio hidroelectrolítico:**

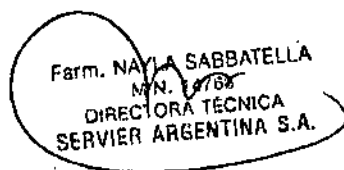
##### • Natremia:

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 muy graves. La disminución de la natremia 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.

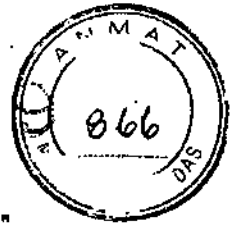
##### • Potasemia:

La depleción potásica con hipopotasemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y similares. El riesgo de aparición de una hipopotasemia (<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 cardiaca. En este último caso 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 que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición



558



de arritmias graves, especialmente "torsades de pointes", potencialmente fatales.

En todos los casos descritos anteriormente, es preciso controlar con mayor frecuencia la potasemia. 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 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:**

Debido a la presencia de indapamida, en los diabéticos es importante controlar la glucemia, especialmente en presencia de hipopotasemia.

**Insuficiencia cardíaca:**

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipina que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

**Función renal:**

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  $\mu$ 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.

Amlodipina puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones

Farm. NAYLA SABBATELLA  
N.º 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



plasmáticas de amlodipina no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipina no es dializable.

El efecto de la combinación de Natrxam no ha sido probado en disfunción renal. En insuficiencia renal, las dosis de Natrxam deben respetar aquellas de los componentes individuales tomados individualmente.

**Ácido úrico:**

Debido a la presencia de indapamida, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota en pacientes hiperuricémicos.

**Función hepática:**

La semivida de amlodipina se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el tratamiento con amlodipina se debe iniciar con la dosis más baja del rango y se debe utilizar con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El efecto de la combinación de Natrxam no ha sido probado en disfunción hepática. Teniendo en cuenta el efecto de indapamida y amlodipina, Natrxam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

**Pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con Natrxam de acuerdo a la función renal.

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

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Natrxam tiene un efecto leve o moderado 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.

Amlodipina puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas:

Si el paciente presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas,

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Relacionadas con indapamida:

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".

#### **AINes (sistémicos) incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, dosis elevadas de ácido salicílico ( $\geq 3g/día$ ):**

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).

Firma NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



*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.

**Digitálicos:**

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Control de la potasemia y ECG y, en caso necesario, adaptar el tratamiento.

**Baclofeno:**

Aumento del efecto antihipertensor.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del 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 hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. 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  $\mu$ mol/l) en el hombre y 12 mg/l (110  $\mu$ mol/l) en la mujer.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



**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, tetracosactida (sistémicos):**

Disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

Relacionados con amlodipina:

Dantroleno (infusión): En animales se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Agentes inhibidores del CYP3A4: El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Agentes inductores del CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipina. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por

5589



ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipina. Se debe tener precaución cuando amlodipina se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

Efectos de amlodipina en otros medicamentos:

El efecto hipotensor de amlodipina se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

En estudios clínicos de interacción, amlodipina no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina dio como resultado un aumento del 77% de la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes en tratamiento con amlodipina.

#### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia:

Natrixam no está recomendado durante el embarazo:

Natrixam está contraindicado durante la lactancia.

#### **Embarazo:**

*Relacionado con indapamida*

Una exposición prolongada a tiazida durante el tercer trimestre de embarazo, puede reducir el volumen plasmático materno y el flujo sanguíneo uteroplacentario que puede provocar una isquemia fetoplacentaria, y retraso en el crecimiento fetal.

Además, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

*Relacionado con amlodipina*

No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en la especie humana. En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas.

#### **Lactancia:**

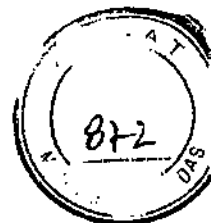
*Relacionado con indapamida*

Indapamida se elimina en la leche materna. Indapamida está estrechamente relacionada con diuréticos del tipo de los tiazídicos que se han asociado, durante la lactancia, con una reducción e incluso supresión de la leche materna. Puede aparecer hipersensibilidad a los medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia.

*Relacionado con amlodipina*

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14788  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Se desconoce si la amlodipina es eliminada en la leche materna.

#### **Fertilidad:**

##### *Relacionado con indapamida*

Indapamida no tiene efecto sobre la función reproductora ni sobre la fertilidad.

##### *Relacionado con amlodipina*

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad:

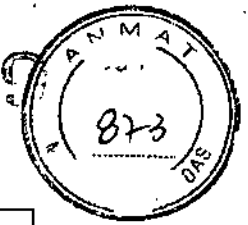
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con indapamida y amlodipina administradas de forma separada son: somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, rubefacción, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos, edema y fatiga.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con indapamida y amlodipina con las siguientes frecuencias: 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	
		Indapamida	Amlodipina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
	Agranulocitosis	Muy rara	-
	Anemia aplásica	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Frecuente Durante los ensayos clínicos, se ha observado hipopotasemia (potasio plasmático)	-

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

7 R 8

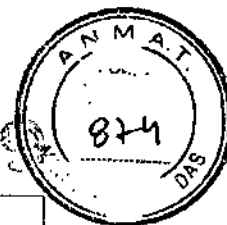


		<3,4 mmol/l) después de 4 a 6 semanas de tratamiento en el 10% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes. Después de 12 semanas de tratamiento la disminución media de la potasemia es de 0,23 mmol/l.	
	Hiperglucemia	-	Muy rara
	Hipercalcemia	Muy rara	-
	Hiponatremia con hipovolemia	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	-	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuente
	Depresión	-	Poco frecuente
	Confusión	-	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Mareo	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Cefalea	Rara	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Temblores	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	Poco frecuente
	Síncope	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Hipoestesia	-	Poco frecuente
	Parestesia	Rara	Poco frecuente
	Vértigo	Rara	-
	Hipertonía	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	Muy rara
<b>Trastornos oculares</b>	Alteraciones visuales	-	Poco frecuente

  
 Farm. NAYLA SABBATELLA  
 M.N. 14283  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SERVIER ARGENTINA S.A.



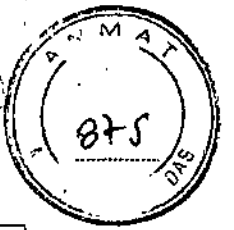
558



	(incluyendo diplopía)		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Tinnitus	-	Poco frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones	-	Frecuente
	Infarto de miocardio	-	Muy rara
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal)	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción	-	Frecuente
	Hipotensión	Muy rara	Poco frecuente
	Vasculitis	-	Muy rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	-	Poco frecuente
	Rinitis	-	Poco frecuente
	Tos	-	Muy rara
<b>Trastornos gastro-intestinales</b>	Dolor abdominal	-	Frecuente
	Náuseas	Rara	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	-	Poco frecuente
	Alteración del tránsito intestinal (incluido diarrea y estreñimiento)	-	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	Muy rara
	Hiperplasia gingival	-	Muy rara
	Estreñimiento	Rara	Poco frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis	Frecuencia no conocida	Muy rara
	Ictericia	-	Muy rara
	Elevación de las enzimas	Frecuencia no conocida	Muy rara**

Farm. NAYLA SABBATELLA  
 AL.N. 14783  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



	hepáticas		
	Función hepática anormal	Muy rara	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida	-
<b>Transtornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Erupciones maculopapulares	Frecuente	-
	Púrpura	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alopecia	-	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	Poco frecuente
	Sudoración excesiva	-	Poco frecuente
	Prurito	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	-	Poco frecuente
	Exantema	-	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara	Muy rara
	Urticaria	Muy rara	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica	Muy rara	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara	Muy rara
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy rara
	Edema de Quincke	-	Muy rara
	Fotosensibilidad	Se han notificado casos de fotosensibilidad	Muy rara
	<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido	Frecuencia no conocida
Hinchazón de tobillos		-	Frecuente
Artralgia		-	Poco frecuente
Mialgia		-	Poco frecuente
	Calambres musculares	-	Poco frecuente

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



	Dolor de espalda	-	Poco frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Alteraciones de la micción	-	Poco frecuente
	Nicturia	-	Poco frecuente
	Aumento de la frecuencia urinaria	-	Poco frecuente
	Fallo renal	Muy rara	-
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Impotencia	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema	-	Frecuente
	Fatiga	Rara	Frecuente
	Dolor de pecho	-	Poco frecuente
	Astenia	-	Poco frecuente
	Dolor	-	Poco frecuente
	Malestar	-	Poco frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso	-	Poco frecuente
	Pérdida de peso	-	Poco frecuente
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Frecuencia no conocida	-
	Glucemia aumentada y uricemia aumentada durante el tratamiento	Frecuencia no conocida Debe evaluarse cuidadosamente la conveniencia de estos diuréticos en pacientes con gota o pacientes diabéticos	-

### **SOBREDOSIS**

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, TEL 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, TEL 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, TEL (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

### **Para Indapamida:**

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 arterial, calambres, vértigos, somnolencia, confusión,

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 44783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

55



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.

#### **Para amlodipina:**

La experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

#### Síntomas

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

#### Tratamiento

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipina, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipina, ha demostrado reducir la tasa de absorción de amlodipina.

Como amlodipina se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

#### **CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD**

En su envase original, conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

#### **PRESENTACIONES**

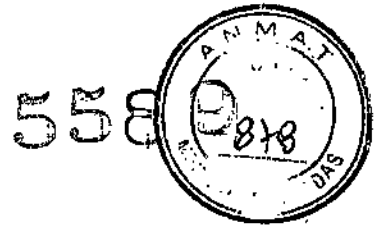
**NATRIXAM 1.5 / 5:** Envases conteniendo 15; 30; 60 o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de Indapamida y 5 mg de amlodipina.

**NATRIXAM 1.5 / 10:** Envases conteniendo 15, 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 10 mg de amlodipina.

#### **MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

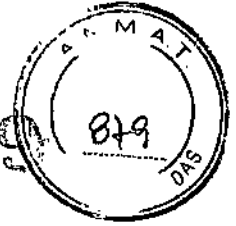


Certificado nº  
Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)  
Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires. Representante e importador:  
**SERVIER ARGENTINA S.A.**  
Av. del Libertador 5926 8º Piso - C1428ARP - Capital Federal.  
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.  
Versión: Figurará la fecha de Aprobación por ANMAT

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



Proyecto de Prospecto

**NATRIXAM®**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada**  
**Venta bajo receta**

**COMPOSICIÓN**

**Natrixam 1.5 mg - 5 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Natrixam 1.5 mg - 10 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos. Código ATC: C08GA02.


**INDICACIÓN TERAPÉUTICA**

Natrixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes ya controlados con indapamida y amlodipina administrados de manera concurrente a la misma dosis.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**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.

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.





La amlodipina es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos del calcio o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular.

**Efectos farmacodinámicos:**

Los resultados obtenidos en los estudios de fases II y III han mostrado que indapamida en monoterapia ejerce 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.

En los pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipina reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como en erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina.

Amlodipina no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

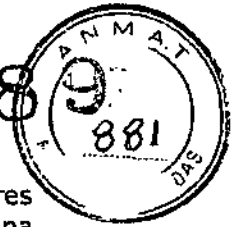
**Eficacia clínica y seguridad:**

No se han estudiado los efectos de Natrixam sobre la mortalidad y morbilidad.

En el caso de amlodipina, un estudio aleatorizado, doble ciego, de morbilidad - mortalidad denominado "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) fue realizado para comparar los nuevos tratamientos: amlodipina 2,5-10 mg/d (antagonista del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea con el del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o mayores fueron aleatorizados y se les realizó un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio previo o ictus (> de 6 meses antes de la inclusión en el estudio) o documentación de otra enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%) y, fumador activo (21,9%).

El criterio principal de valoración fue una variable combinada compuesta por la presencia de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No se observó una diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98 (IC 95% (0,90-1,07) p=0.65). Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipina en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (IC 95% [1,25-1,52] p<0.001)). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en todas las causas de mortalidad entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona, RR 0,96 (IC 95% [0,89-1,02] p=0.20).

#### **Población pediátrica:**

No existen datos disponibles con Natrixam en niños.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Natrixam en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión.

#### **Efectos farmacocinéticos:**

La administración conjunta de indapamida y amlodipina no modifica las propiedades farmacocinéticas en comparación con su administración por separado.

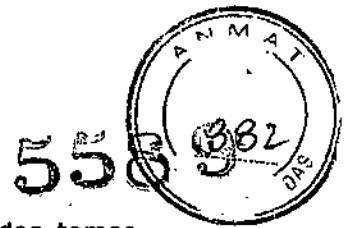
**Indapamida:** Indapamida 1,5 mg se presenta bajo una forma galénica de liberación prolongada gracias a un sistema de matrices en el que el principio activo se dispersa dentro de un soporte que permite una liberación prolongada.

#### **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

  
Perm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



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.

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.

**Amlodipina:**

Amlodipina se presenta bajo una forma galénica de liberación inmediata.

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas:

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. En estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente un 97,5% del amlodipina circulante se une a proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad de amlodipina no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Biotransformación/eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Uso en pacientes con alteración de la función hepática

En relación con la administración de amlodipina, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipina disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

Uso en pacientes de edad avanzada

El tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipina es similar en sujetos ancianos y en más jóvenes. El aclaramiento de amlodipina tiende a disminuir con los

Farm. NAVLA SABBATELLA  
MIN. 14723  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



consiguientes aumentos en el AUC y en la vida media de eliminación en los pacientes ancianos. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

##### **Indapamida:**

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 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.

No se alteró la fertilidad en ratas hembras ni machos.

##### **Amlodipina:**

###### Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del tiempo del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

###### Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipina durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona foliculoestimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

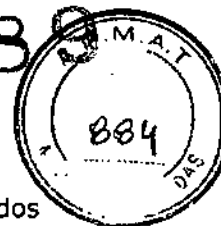
###### Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Farm. NYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

\*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

#### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Según criterio médico. Vía oral.

Posología orientativa: Un comprimido al día en una toma única, preferentemente por la mañana, que debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

La combinación a dosis fija no es adecuada para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio en la posología, el ajuste de dosis debe realizarse con los componentes individuales.

#### **Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Natrixam en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

#### **Pacientes con insuficiencia renal:**

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de edad avanzada pueden tratarse con Natrixam según la función renal.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlopidina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada; por lo tanto se debe seleccionar la dosis con precaución y se debe comenzar con el rango inferior de dosis.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfamidas, a los derivados de dihidropiridinas o a alguno de los excipientes descritos en "Composición".

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.

Hipopotasemia.

Lactancia.

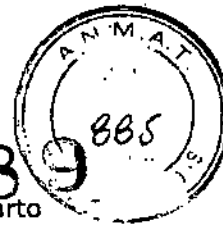
Hipotensión grave.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto).

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Insuficiencia cardiaca hemodinamicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Advertencias especiales

#### **Encefalopatía hepática:**

En caso de afección hepática, los diuréticos del tipo de los tiazídicos pueden inducir una encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. Debido a la presencia de indapamida, si esto ocurre, la administración de Natrixam debe interrumpirse inmediatamente.

#### **Fotosensibilidad:**

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos del tipo de los tiazídicos. 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.

### Precauciones de uso

#### **Crisis hipertensivas:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipina en crisis hipertensivas.

#### **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 muy graves. La disminución de la natremia 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.

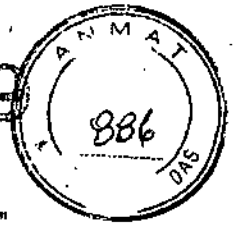
- **Potasemia:**

La depleción potásica con hipopotasemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y similares. El riesgo de aparición de una hipopotasemia (<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 cardiaca. En este último caso 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 que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición

Farm. NAYLA SABBATELLA  
N.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



de arritmias graves, especialmente "torsades de pointes", potencialmente fatales.

En todos los casos descritos anteriormente, es preciso controlar con mayor frecuencia la potasemia. 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 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:**

Debido a la presencia de indapamida, en los diabéticos es importante controlar la glucemia, especialmente en presencia de hipopotasemia.

**Insuficiencia cardiaca:**

Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipina que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

**Función renal:**

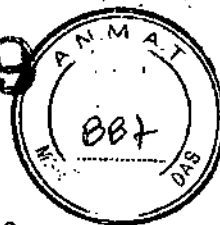
Los diuréticos tiazídicos y similares sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está poco alterada (creatinina plasmática inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220  $\mu$ mol/l en el adulto). En las personas de edad avanzada, el valor de la creatinina plasmática 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.

Amlodipina puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones

FIRM. NAYLA SABBATELLA  
14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



plasmáticas de amlodipina no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipina no es dializable.

El efecto de la combinación de Natrixam no ha sido probado en disfunción renal. En insuficiencia renal, las dosis de Natrixam deben respetar aquellas de los componentes individuales tomados individualmente.

**Ácido úrico:**

Debido a la presencia de indapamida, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota en pacientes hiperuricémicos.

**Función hepática:**

La semivida de amlodipina se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el tratamiento con amlodipina se debe iniciar con la dosis más baja del rango y se debe utilizar con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El efecto de la combinación de Natrixam no ha sido probado en disfunción hepática. Teniendo en cuenta el efecto de indapamida y amlodipina, Natrixam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

**Pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con Natrixam de acuerdo a la función renal.

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

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS**

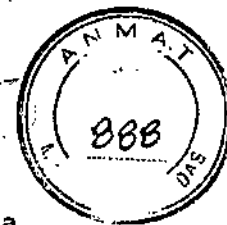
Natrixam tiene un efecto leve o moderado sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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.

Amlodipina puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas,

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SEKVIER ARGENTINA S.A.

558



la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Relacionadas con indapamida:

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".

#### **AINes (sistémicos) incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, dosis elevadas de ácido salicílico ( $\geq 3g/día$ ):**

Posible reducción del efecto antihipertensor de la indapamida.

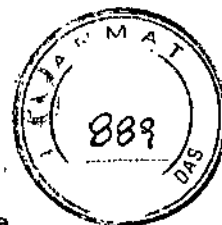
Riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular). Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

#### **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).

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



*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 cardíaca 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.

**Digitálicos:**

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Control de la potasemia y ECG y, en caso necesario, adaptar el tratamiento.

**Baclofeno:**

Aumento del efecto antihipertensor.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del 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 hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hiperpotasemia. Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

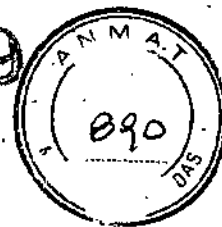
**Metformina:**

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  $\mu$ mol/l) en el hombre y 12 mg/l (110  $\mu$ mol/l) en la mujer.

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



**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, tetracosactida (sistémicos):**

Disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides).

Relacionados con amlodipina:

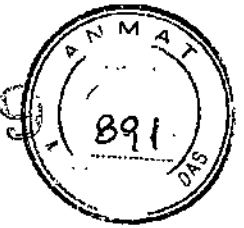
Dantroleno (infusión): En animales se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Agentes inhibidores del CYP3A4: El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Agentes inductores del CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipina. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por

558



ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipina. Se debe tener precaución cuando amlodipina se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

**Efectos de amlodipina en otros medicamentos:**

El efecto hipotensor de amlodipina se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

En estudios clínicos de interacción, amlodipina no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina dio como resultado un aumento del 77% de la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes en tratamiento con amlodipina.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia:

Natrixam no está recomendado durante el embarazo.

Natrixam está contraindicado durante la lactancia.

**Embarazo:**

*Relacionado con indapamida*

Una exposición prolongada a tiazida durante el tercer trimestre de embarazo, puede reducir el volumen plasmático materno y el flujo sanguíneo uteroplacentario que puede provocar una isquemia fetoplacentaria, y retraso en el crecimiento fetal.

Además, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

*Relacionado con amlodipina*

No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en la especie humana. En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas.

**Lactancia:**

*Relacionado con indapamida*

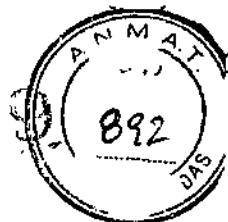
Indapamida se elimina en la leche materna. Indapamida está estrechamente relacionada con diuréticos del tipo de los tiazídicos que se han asociado, durante la lactancia, con una reducción e incluso supresión de la leche materna. Puede aparecer hipersensibilidad a los medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia.

*Relacionado con amlodipina*

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



558



Se desconoce si la amlodipina es eliminada en la leche materna.

#### **Fertilidad:**

##### *Relacionado con indapamida*

Indapamida no tiene efecto sobre la función reproductora ni sobre la fertilidad.

##### *Relacionado con amlodipina*

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad:

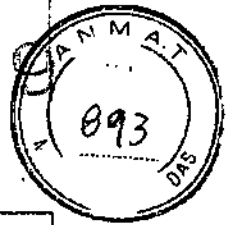
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con indapamida y amlodipina administradas de forma separada son: somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, rubefacción, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos, edema y fatiga.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con indapamida y amlodipina con las siguientes frecuencias: 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	
		Indapamida	Amlodipina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
	Agranulocitosis	Muy rara	-
	Anemia aplásica	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Frecuente Durante los ensayos clínicos, se ha observado hipopotasemia (potasio plasmático)	-

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

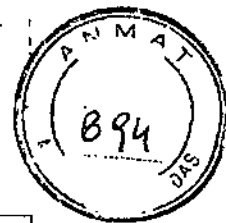
558



		<3,4 mmol/l) después de 4 a 6 semanas de tratamiento en 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 potasemia es de 0,23 mmol/l.	
	Hiperglucemia	-	Muy rara
	Hipercalcemia	Muy rara	-
	Hiponatremia con hipovolemia	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	-	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuente
	Depresión	-	Poco frecuente
	Confusión	-	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Somnolencia	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Mareo	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Cefalea	Rara	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Temblores	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	Poco frecuente
	Síncope	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Hipoestesia	-	Poco frecuente
	Parestesia	Rara	Poco frecuente
	Vértigo	Rara	-
	Hipertonía	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	Muy rara
<b>Trastornos oculares</b>	Alteraciones visuales	-	Poco frecuente

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

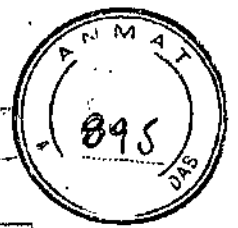
5589



	(incluyendo diplopía)		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Tinnitus	-	Poco frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>	Palpitaciones	-	Frecuente
	Infarto de miocardio	-	Muy rara
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal)	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción	-	Frecuente
	Hipotensión	Muy rara	Poco frecuente
	Vasculitis	-	Muy rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	-	Poco frecuente
	Rinitis	-	Poco frecuente
	Tos	-	Muy rara
<b>Trastornos gastro-intestinales</b>	Dolor abdominal	-	Frecuente
	Náuseas	Rara	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	-	Poco frecuente
	Alteración del tránsito intestinal (incluido diarrea y estreñimiento)	-	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	Muy rara
	Hiperplasia gingival	-	Muy rara
	Estreñimiento	Rara	Poco frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis	Frecuencia no conocida	Muy rara
	Ictericia	-	Muy rara
	Elevación de las enzimas	Frecuencia no conocida	Muy rara**

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

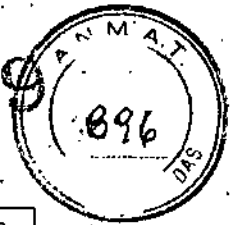
558



	hepáticas		
	Función hepática anormal	Muy rara	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Erupciones maculopapulares	Frecuente	-
	Púrpura	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alopecia	-	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	Poco frecuente
	Sudoración excesiva	-	Poco frecuente
	Prurito	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	-	Poco frecuente
	Exantema	-	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara	Muy rara
	Urticaria	Muy rara	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica	Muy rara	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara	Muy rara
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy rara
	Edema de Quincke	-	Muy rara
	Fotosensibilidad	Se han notificado casos de fotosensibilidad	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso disseminado agudo ya establecido	Frecuencia no conocida	-
<b>Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo</b>	Hinchazón de tobillos	-	Frecuente
	Artralgia	-	Poco frecuente
	Mialgia	-	Poco frecuente
	Calambres musculares	-	Poco frecuente

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



	Dolor de espalda	-	Poco frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Alteraciones de la micción	-	Poco frecuente
	Nicturia	-	Poco frecuente
	Aumento de la frecuencia urinaria	-	Poco frecuente
	Fallo renal	Muy rara	-
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Impotencia	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema	-	Frecuente
	Fatiga	Rara	Frecuente
	Dolor de pecho	-	Poco frecuente
	Astenia	-	Poco frecuente
	Dolor	-	Poco frecuente
	Malestar	-	Poco frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso	-	Poco frecuente
	Pérdida de peso	-	Poco frecuente
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Frecuencia no conocida	-
	Glucemia aumentada y uricemia aumentada durante el tratamiento	Frecuencia no conocida Debe evaluarse cuidadosamente la conveniencia de estos diuréticos en pacientes con gota o pacientes diabéticos	-

### **SOBREDOSIS**

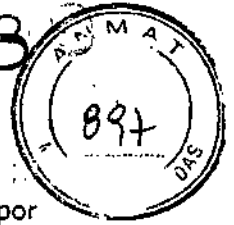
En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, TEL 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, TEL 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, TEL (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

### **Para indapamida:**

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 arterial, calambres, vértigos, somnolencia, confusión,

558



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.

#### **Para amlodipina:**

La experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

#### Síntomas

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

#### Tratamiento

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipina, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipina, ha demostrado reducir la tasa de absorción de amlodipina.

Como amlodipina se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

#### **CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD**

En su envase original, conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

#### **PRESENTACIONES**

**NATRIXAM 1.5 / 5:** Envases conteniendo 15; 30; 60 o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 5 mg de amlodipina.

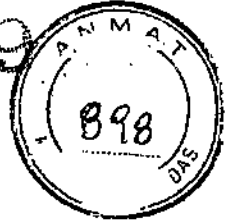
**NATRIXAM 1.5 / 10:** Envases conteniendo 15, 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 10 mg de amlodipina.

#### **MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Certificado n°  
Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)  
Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires. Representante e importador:  
**SERVIER ARGENTINA S.A.**  
Av. del Libertador 5926 8° Piso - C1428ARP - Capital Federal.  
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.  
Versión: Figurará la fecha de Aprobación por ANMAT

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



558



Folleto para el Paciente

**NATRIXAM®**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada**  
**Venta bajo receta**

**COMPOSICIÓN**

**Natrixam 1.5 mg - 5 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Natrixam 1.5 mg - 10 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

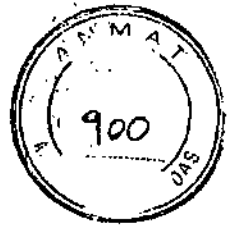
**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Natrixam y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Natrixam
3. Cómo tomar Natrixam
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Natrixam
6. Información adicional

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



## 1. Qué es Natrixam y para qué se utiliza

Natrixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la tensión arterial alta (hipertensión) en pacientes que ya toman indapamida y amlodipina a las mismas dosis en comprimidos separados.

Natrixam es una asociación de dos principios activos, indapamida y amlodipina.

Indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, Indapamida es diferente a otros diuréticos, ya que sólo produce un ligero aumento en la cantidad de orina formada. Amlodipina es un antagonista del calcio (que pertenece al grupo de medicamentos llamados dihidropiridinas) y actúa relajando los vasos sanguíneos por lo que la sangre pasa más fácilmente a través de ellos.

Cada uno de los principios activos reduce la tensión arterial.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Natrixam

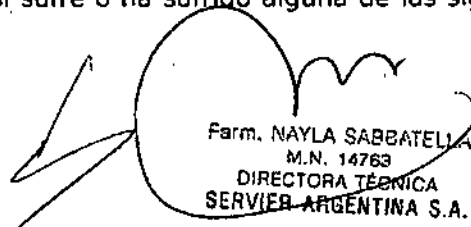
### No tome Natrixam

- si es alérgico a indapamida o a cualquier otra sulfamida (una clase de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión), o a amlodipina o a cualquier otro antagonista del calcio (una clase de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver composición). Esto se puede manifestar como picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- si tiene la presión arterial muy baja (hipotensión),
- si usted tiene un estrechamiento de la válvula aórtica en el corazón (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre al cuerpo),
- si usted sufre de insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón,
- si padece una enfermedad grave de riñón,
- si padece una enfermedad grave de hígado o sufre un trastorno denominado encefalopatía hepática (enfermedad degenerativa del cerebro provocada por una enfermedad del hígado) si tiene bajas concentraciones sanguíneas de potasio,
- si está en período de lactancia.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Natrixam.

Informe a su médico si sufre o ha sufrido alguna de las siguientes enfermedades:

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



- ataque al corazón reciente,
- si padece insuficiencia cardiaca, cualquier problema del ritmo cardiaco, si padece enfermedad de las arterias coronarias (enfermedad cardiaca causada por flujo sanguíneo deficiente en los vasos sanguíneos del corazón),
- si padece problemas en los riñones,
- aumento grave de la presión sanguínea (crisis hipertensiva),
- si es una persona de edad avanzada y necesita aumentar la dosis,
- si está tomando otros medicamentos,
- si está desnutrido,
- si padece problemas de hígado,
- si tiene diabetes,
- si tiene gota,
- si tiene que someterse a alguna prueba para comprobar si su glándula paratiroidea funciona correctamente,
- si ha tenido reacciones de fotosensibilidad.

Su médico puede prescribirle análisis de sangre para comprobar si tiene concentraciones bajas de sodio o potasio, o concentraciones altas de calcio.

Si considera que alguna de las anteriores situaciones puede afectarle a usted o tiene cualquier duda de cómo tomar este medicamento, consulte a su médico.

#### **Niños y adolescentes**

Natrixam no debe utilizarse en niños y adolescentes.

#### **Toma de Natrixam con otros medicamentos**

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No debe tomar Natrixam:

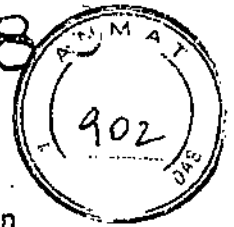
- con litio (utilizado para tratar trastornos mentales como manía, enfermedad maniaco depresiva y depresión recurrente) debido al riesgo de aumento de los niveles de litio en sangre,
- con dantroleno (infusión inyectable para tratar anomalías graves de la temperatura corporal).

Asegúrese de informar a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede requerirse un cuidado especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
- medicamentos para trastornos del ritmo cardiaco (ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida),
- medicamentos utilizados para tratar trastornos mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (ej. antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, neurolepticos).

Farm. MAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558

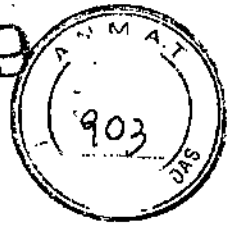


- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho, un trastorno que produce dolor en el pecho),
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- esparfloxacina, moxifloxacina (antibióticos utilizados para tratar infecciones),
- vincamina IV (utilizada para el tratamiento de alteraciones sintomáticas cognitivas en pacientes de edad avanzada incluyendo pérdida de memoria),
- halofantrina (antiparasitario utilizado para el tratamiento de algunos tipos de malaria),
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de ciertos tipos de neumonía),
- mizolastina (utilizado para el tratamiento de reacciones alérgicas, tales como la alergia al polen),
- antiinflamatorios no esteroideos para el alivio del dolor (ej. ibuprofeno) o altas dosis de ácido acetilsalicílico,
- inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAS) (utilizados para el tratamiento de la tensión arterial elevada y fallo cardíaco),
- corticoesteroides orales utilizados en distintos tratamientos, incluyendo asma grave y artritis reumatoide,
- preparaciones digitálicas (para el tratamiento de problemas cardíacos),
- laxantes estimulantes,
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades tales como la esclerosis múltiple),
- diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno),
- metformina (para el tratamiento de la diabetes),
- agente de contraste yodado (utilizado para pruebas con rayos-X),
- comprimidos de calcio u otros suplementos de calcio,
- ciclosporina, tacrolimus u otros medicamentos inmunosupresores utilizados después de un trasplante, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o enfermedades dermatológicas o reumatológicas graves,
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn),
- ketoconazol, itraconazol, anfotericina B por inyección (medicamentos usados para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos),
- ritonavir, indinavir, nelfinavir (también llamados inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el SIDA),
- rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos),
- *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan),
- verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón),
- simvastatina, un agente utilizado para reducir los niveles sanguíneos de colesterol y grasas (triglicéridos).

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

4

5589



### **Toma de Natrixam con alimentos y bebidas**

Las personas que están tomando Natrixam no deben consumir pomelo. Esto se debe a que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del ingrediente activo amlodipina, lo que puede causar un imprevisible mayor efecto de bajada de la presión arterial producida por Natrixam.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

No se recomienda tomar este medicamento durante el embarazo. Cuando se planea o se confirma un embarazo, debe realizarse el cambio a un tratamiento alternativo tan pronto como sea posible. Informe a su médico si está embarazada o desea quedar embarazada. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Natrixam.

#### **Lactancia**

No debe tomar Natrixam durante la lactancia materna. Informe a su médico inmediatamente si está en periodo de lactancia o va a comenzar con el mismo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Natrixam puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si los comprimidos le hacen sentirse enfermo, mareado, débil o cansado, o le producen dolor de cabeza, no conduzca ni use maquinaria y consulte con su médico inmediatamente. Si esto ocurre, usted debe abstenerse de conducir o de realizar otras actividades que requieran un estado de alerta.

**Natrixam contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Natrixam**

Vía oral.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día, preferiblemente por la mañana.

 Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A. 5

5589



El comprimido debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

**Si toma más Natrixam del que debe**

Si ingiere demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o acuda al servicio de urgencias de su hospital más cercano.

La ingesta de demasiados comprimidos, puede producir una bajada de la tensión arterial e incluso podría ser peligrosa. Puede sentirse mareado, somnoliento, aturdido, con sensación de desmayo o débil. Puede experimentar náuseas, vómitos, calambres, confusión y cambios en la cantidad de orina producida por los riñones. Si la bajada de la presión sanguínea es grave, incluso puede causar un shock. Puede notar la piel fría y húmeda y puede perder la consciencia.

**Si olvidó tomar Natrixam**

No se preocupe. Si olvidó tomar un comprimido, no tome esa dosis. Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Natrixam**

Como el tratamiento para la tensión arterial elevada normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas, interrumpa enseguida el tratamiento con este medicamento y comuníquelo inmediatamente a su médico:

- silbidos repentinos al respirar, dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar (poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de los párpados, cara o labios (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones (ronchas blanquecinas o rosa pálidas), enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel,

 Farm. NAYLA SABBATELLA 6  
N.º 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

- inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- ataque al corazón, latido del corazón anormal (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
  - latido cardíaco irregular con amenaza vital (Torsades de Pointes) (frecuencia no conocida),
  - inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Se han notificado los siguientes efectos adversos frecuentes. Si alguno de estos le causa problemas o si duran más de una semana, consulte con su médico.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza, mareo, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento),
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento,
- dolor abdominal, sentirse indispuesto (náuseas),
- hinchazón de tobillos (edema), cansancio,
- bajos niveles de potasio en sangre, que pueden producir debilidad muscular,
- erupción cutánea.

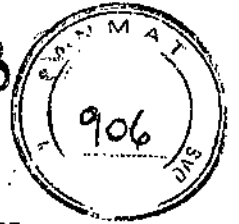
Se han notificado otros efectos adversos que se incluyen en la siguiente lista. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio,
- temblor, alteraciones del gusto, desmayos, debilidad,
- entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, pérdida de la sensación de dolor
- alteraciones en la visión, visión doble, pitidos en los oídos,
- tensión arterial baja,
- nariz congestionada o con moqueo causado por inflamación de la mucosa nasal (rinitis)
- alteración del tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento, indigestión, boca seca, vómitos (malestar),
- pérdida de cabello, aumento de la sudoración, picor en la piel, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel,
- trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar,
- imposibilidad de tener una erección, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres,
- debilidad, dolor, sensación de malestar,

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



- dolor muscular o de articulaciones, calambres musculares, dolor de espalda,
- aumento o pérdida de peso.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- confusión,
- sensación de mareos.

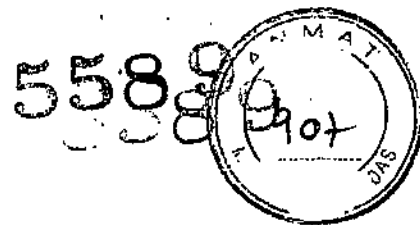
Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- cambios en las células sanguíneas; tales como trombocitopenia (disminución del número de plaquetas, lo cual favorece la aparición de hematomas y de hemorragia nasal), leucopenia (disminución de los glóbulos blancos, lo cual puede producir fiebre sin causa aparente, dolor de garganta u otros síntomas de tipo gripal (si esto ocurre, contacte con su médico) y anemia (disminución de los glóbulos rojos),
- exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia),
- aumento de los niveles de calcio en sangre,
- trastorno en los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o entumecimiento,
- tos,
- inflamación de las encías,
- hinchazón abdominal (gastritis),
- función anormal del hígado, inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener efecto en algunas pruebas médicas; en casos de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de desarrollar encefalopatía hepática (enfermedad en el cerebro causada por una enfermedad del hígado),
- enfermedad del riñón,
- aumento de la tensión muscular,
- inflamación de los vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea,
- sensibilidad a la luz,
- trastornos combinando rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- pueden observarse cambios en sus pruebas analíticas, por lo que su médico puede prescribirle análisis de sangre para controlar su estado. Se pueden observar los siguientes cambios en sus pruebas analíticas:
  - bajos niveles de sodio en sangre que pueden provocar deshidratación y tensión arterial baja,
  - aumento del ácido úrico, una sustancia que puede producir o empeorar la gota (dolor en las articulaciones, especialmente en los pies),
  - aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos,

Farm. NAVLA SKBBY TELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA 8  
SERVIER ARGENTINA S.A.



- electrocardiograma anormal

Si padece lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno), puede empeorar.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Natrixam**


Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.


No utilice Natrixam después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el blíster.

En su envase original, conservar a una temperatura no mayor de 30°C.

#### **6. Información adicional**

##### **Aspecto del producto**

Los comprimidos de Natrixam 1,5mg/5mg son blancos, recubiertos con película, de liberación modificada, redondos de 9 mm de diámetro grabados con  en una cara.

Los comprimidos de Natrixam 1,5mg/10mg son rosas, recubiertos con película, de liberación modificada, redondos de 9 mm de diámetro grabados con  en una cara.

##### **PRESENTACIONES**

**NATRIXAM 1.5 / 5:** Envases conteniendo 15; 30; 60 o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 5 mg de amlodipina.

**NATRIXAM 1.5 / 10:** Envases conteniendo 15, 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de Indapamida y 10 mg de amlodipina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires. Representante e importador;

**SERVIER ARGENTINA S.A.**

Av. del Libertador 5926 8° Piso - C1428ARP - Capital Federal.

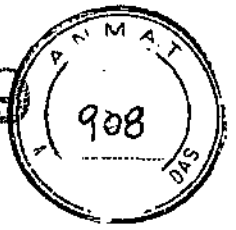
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Figurará la fecha de Aprobación por ANMAT

 Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



Folleto para el Paciente

**NATRIXAM®**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 5 mg**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg - AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada**  
**Venta bajo receta**

**COMPOSICIÓN**

**Natrixam 1.5 mg - 5 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg (equivale a 6,935 mg de besifato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Natrixam 1.5 mg - 10 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Natrixam y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Natrixam
3. Cómo tomar Natrixam
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Natrixam
6. Información adicional

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



## 1. Qué es Natrixam y para qué se utiliza

Natrixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la tensión arterial alta (hipertensión) en pacientes que ya toman indapamida y amlodipina a las mismas dosis en comprimidos separados.

Natrixam es una asociación de dos principios activos, indapamida y amlodipina.

Indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, indapamida es diferente a otros diuréticos, ya que sólo produce un ligero aumento en la cantidad de orina formada. Amlodipina es un antagonista del calcio (que pertenece al grupo de medicamentos llamados dihidropiridinas) y actúa relajando los vasos sanguíneos por lo que la sangre pasa más fácilmente a través de ellos.

Cada uno de los principios activos reduce la tensión arterial.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Natrixam

### No tome Natrixam

- si es alérgico a indapamida o a cualquier otra sulfamida (una clase de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión), o a amlodipina o a cualquier otro antagonista del calcio (una clase de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver composición). Esto se puede manifestar como picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- si tiene la presión arterial muy baja (hipotensión),
- si usted tiene un estrechamiento de la válvula aórtica en el corazón (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre al cuerpo),
- si usted sufre de insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón,
- si padece una enfermedad grave de riñón,
- si padece una enfermedad grave de hígado o sufre un trastorno denominado encefalopatía hepática (enfermedad degenerativa del cerebro provocada por una enfermedad del hígado) si tiene bajas concentraciones sanguíneas de potasio,
- si está en período de lactancia.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Natrixam.

Informe a su médico si sufre o ha sufrido alguna de las siguientes enfermedades:

  
Farm. NAYLA SABBATELLA 2  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



- ataque al corazón reciente,
- si padece insuficiencia cardiaca, cualquier problema del ritmo cardiaco, si padece enfermedad de las arterias coronarias (enfermedad cardiaca causada por flujo sanguíneo deficiente en los vasos sanguíneos del corazón),
- si padece problemas en los riñones,
- aumento grave de la presión sanguínea (crisis hipertensiva),
- si es una persona de edad avanzada y necesita aumentar la dosis,
- si está tomando otros medicamentos,
- si está desnutrido,
- si padece problemas de hígado,
- si tiene diabetes,
- si tiene gota,
- si tiene que someterse a alguna prueba para comprobar si su glándula paratiroidea funciona correctamente,
- si ha tenido reacciones de fotosensibilidad.

Su médico puede prescribirle análisis de sangre para comprobar si tiene concentraciones bajas de sodio o potasio, o concentraciones altas de calcio.

Si considera que alguna de las anteriores situaciones puede afectarle a usted o tiene cualquier duda de cómo tomar este medicamento, consulte a su médico.

#### **Niños y adolescentes**

Natrixam no debe utilizarse en niños y adolescentes.

#### **Toma de Natrixam con otros medicamentos**

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

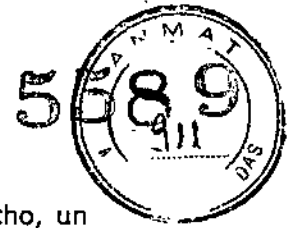
No debe tomar Natrixam:

- con litio (utilizado para tratar trastornos mentales como manía, enfermedad maniaco depresiva y depresión recurrente) debido al riesgo de aumento de los niveles de litio en sangre,
- con dantroleno (infusión inyectable para tratar anomalías graves de la temperatura corporal).

Asegúrese de informar a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede requerirse un cuidado especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
- medicamentos para trastornos del ritmo cardiaco (ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, Ibutilida, dofetilida),
- medicamentos utilizados para tratar trastornos mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (ej. antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, neurolepticos),

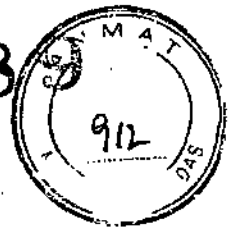
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho, un trastorno que produce dolor en el pecho),
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- esparfloxacina, moxifloxacina (antibióticos utilizados para tratar infecciones),
- vincamina IV (utilizada para el tratamiento de alteraciones sintomáticas cognitivas en pacientes de edad avanzada incluyendo pérdida de memoria),
- halofantrina (antiparasitario utilizado para el tratamiento de algunos tipos de malaria),
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de ciertos tipos de neumonía),
- mizolastina (utilizado para el tratamiento de reacciones alérgicas, tales como la alergia al polen),
- antiinflamatorios no esteroideos para el alivio del dolor (ej. ibuprofeno) o altas dosis de ácido acetilsalicílico,
- inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAS) (utilizados para el tratamiento de la tensión arterial elevada y fallo cardíaco),
- corticoesteroides orales utilizados en distintos tratamientos, incluyendo asma grave y artritis reumatoide,
- preparaciones digitálicas (para el tratamiento de problemas cardíacos),
- laxantes estimulantes,
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades tales como la esclerosis múltiple),
- diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno),
- metformina (para el tratamiento de la diabetes),
- agente de contraste yodado (utilizado para pruebas con rayos-X),
- comprimidos de calcio u otros suplementos de calcio,
- ciclosporina, tacrolimus u otros medicamentos inmunosupresores utilizados después de un trasplante, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o enfermedades dermatológicas o reumatológicas graves,
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn),
- ketoconazol, itraconazol, amfotericina B por inyección (medicamentos usados para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos),
- ritonavir, indinavir, nelfinavir (también llamados inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el SIDA),
- rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos),
- *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan),
- verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón),
- simvastatina, un agente utilizado para reducir los niveles sanguíneos de colesterol y grasas (triglicéridos).

Farm. NAYLA SABBATELLA 4  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



### **Toma de Natrixam con alimentos y bebidas**

Las personas que están tomando Natrixam no deben consumir pomelo. Esto se debe a que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del ingrediente activo amlodipina, lo que puede causar un imprevisible mayor efecto de bajada de la presión arterial producida por Natrixam.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

No se recomienda tomar este medicamento durante el embarazo. Cuando se planea o se confirma un embarazo, debe realizarse el cambio a un tratamiento alternativo tan pronto como sea posible. Informe a su médico si está embarazada o desea quedar embarazada. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Natrixam.

#### **Lactancia**

No debe tomar Natrixam durante la lactancia materna. Informe a su médico inmediatamente si está en periodo de lactancia o va a comenzar con el mismo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Natrixam puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si los comprimidos le hacen sentirse enfermo, mareado, débil o cansado, o le producen dolor de cabeza, no conduzca ni use maquinaria y consulte con su médico inmediatamente. Si esto ocurre, usted debe abstenerse de conducir o de realizar otras actividades que requieran un estado de alerta.

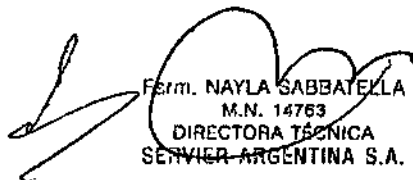
**Natrixam contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Natrixam**

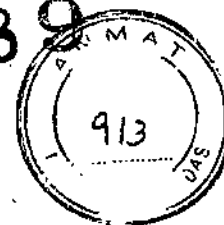
Vía oral.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día, preferiblemente por la mañana.

  
Firm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



El comprimido debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

**Si toma más Natrixam del que debe**

Si ingiere demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o acuda al servicio de urgencias de su hospital más cercano.

La ingesta de demasiados comprimidos, puede producir una bajada de la tensión arterial e incluso podría ser peligrosa. Puede sentirse mareado, somnoliento, aturdido, con sensación de desmayo o débil. Puede experimentar náuseas, vómitos, calambres, confusión y cambios en la cantidad de orina producida por los riñones. Si la bajada de la presión sanguínea es grave, incluso puede causar un shock. Puede notar la piel fría y húmeda y puede perder la consciencia.

**Si olvidó tomar Natrixam**

No se preocupe. Si olvidó tomar un comprimido, no tome esa dosis. Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Natrixam**

Como el tratamiento para la tensión arterial elevada normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

**4. Posibles efectos adversos**

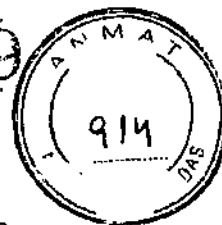
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas, interrumpa enseguida el tratamiento con este medicamento y comuníquelo inmediatamente a su médico:

- silbidos repentinos al respirar, dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar (poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de los párpados, cara o labios (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones (ronchas blanquecinas o rosa pálidas), enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso; formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel,

Farm. NAYLA SABBATELLA 6  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



- inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- ataque al corazón, latido del corazón anormal (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
  - latido cardíaco irregular con amenaza vital (Torsades de Pointes) (frecuencia no conocida),
  - inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Se han notificado los siguientes efectos adversos frecuentes. Si alguno de estos le causa problemas o si duran más de una semana, consulte con su médico.

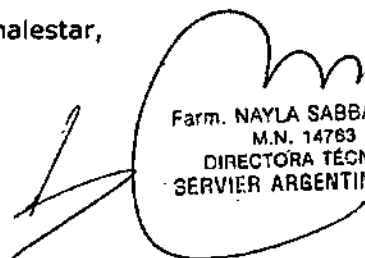
Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza, mareo, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento),
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento,
- dolor abdominal, sentirse indisposto (náuseas),
- hinchazón de tobillos (edema), cansancio,
- bajos niveles de potasio en sangre, que pueden producir debilidad muscular,
- erupción cutánea.

Se han notificado otros efectos adversos que se incluyen en la siguiente lista. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio,
- temblor, alteraciones del gusto, desmayos, debilidad,
- entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, pérdida de la sensación de dolor
- alteraciones en la visión, visión doble, pitidos en los oídos,
- tensión arterial baja,
- nariz congestionada o con moqueo causado por inflamación de la mucosa nasal (rinitis)
- alteración del tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento, indigestión, boca seca, vómitos (malestar),
- pérdida de cabello, aumento de la sudoración, picor en la piel, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel,
- trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar,
- imposibilidad de tener una erección, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres,
- debilidad, dolor, sensación de malestar,

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



- dolor muscular o de articulaciones, calambres musculares, dolor de espalda,
- aumento o pérdida de peso.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- confusión,
- sensación de mareos.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- cambios en las células sanguíneas, tales como trombocitopenia (disminución del número de plaquetas, lo cual favorece la aparición de hematomas y de hemorragia nasal), leucopenia (disminución de los glóbulos blancos, lo cual puede producir fiebre sin causa aparente, dolor de garganta u otros síntomas de tipo gripal (si esto ocurre, contacte con su médico) y anemia (disminución de los glóbulos rojos),
- exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia),
- aumento de los niveles de calcio en sangre,
- trastorno en los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o entumecimiento,
- tos,
- inflamación de las encías,
- hinchazón abdominal (gastritis),
- función anormal del hígado, inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener efecto en algunas pruebas médicas; en casos de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de desarrollar encefalopatía hepática (enfermedad en el cerebro causada por una enfermedad del hígado),
- enfermedad del riñón,
- aumento de la tensión muscular,
- inflamación de los vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea,
- sensibilidad a la luz,
- trastornos combinando rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

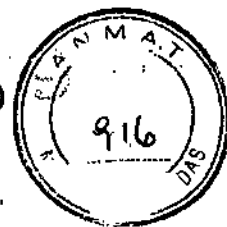
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- pueden observarse cambios en sus pruebas analíticas, por lo que su médico puede prescribirle análisis de sangre para controlar su estado. Se pueden observar los siguientes cambios en sus pruebas analíticas:
  - bajos niveles de sodio en sangre que pueden provocar deshidratación y tensión arterial baja,
  - aumento del ácido úrico, una sustancia que puede producir o empeorar la gota (dolor en las articulaciones, especialmente en los pies),
  - aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos,

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
STEVIER ARGENTINA S.A.



558



- electrocardiograma anormal

Si padece lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno), puede empeorar.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Natrixam**


Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.


No utilice Natrixam después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el blíster.

En su envase original, conservar a una temperatura no mayor de 30°C.

#### **6. Información adicional**

##### **Aspecto del producto**

Los comprimidos de Natrixam 1,5mg/5mg son blancos, recubiertos con película, de liberación modificada, redondos de 9 mm de diámetro grabados con  en una cara.

Los comprimidos de Natrixam 1,5mg/10mg son rosas, recubiertos con película, de liberación modificada, redondos de 9 mm de diámetro grabados con  en una cara.

##### **PRESENTACIONES**

**NATRIXAM 1.5 / 5:** Envases conteniendo 15; 30; 60 o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 5 mg de amlodipina.

**NATRIXAM 1.5 / 10:** Envases conteniendo 15, 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 10 mg de amlodipina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado Nº

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)

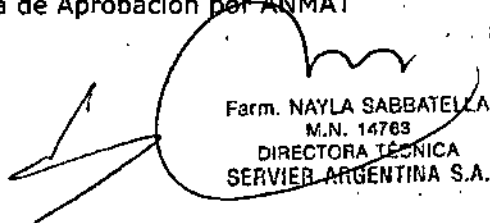
Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires. Representante e importador:

**SERVIER ARGENTINA S.A.**

Av. del Libertador 5926 8º Piso - C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Figurará la fecha de Aprobación por ANMAT

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



Folleto para el Paciente

**NATRIXAM®**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg – AMLODIPINA 5 mg**  
**INDAPAMIDA 1.5 mg – AMLODIPINA 10 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación modificada**  
**Venta bajo receta**

**COMPOSICIÓN**

**Natrixam 1.5 mg – 5 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 5 mg (equivale a 6,935 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.


**Natrixam 1.5 mg – 10 mg:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Indapamida 1,5 mg y Amlodipina 10 mg (equivale a 13,87 mg de besilato de amlodipina). Excipientes: Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, Hipromelosa, estearato magnésico, povidona, sílice coloidal anhidra, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz pregelatinizado. Recubrimiento: glicerol, hipromelosa, óxido de hierro rojo, macrogol 6000, estearato magnésico, dióxido de titanio.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

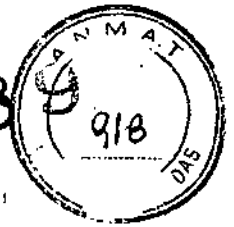
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Natrixam y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Natrixam
3. Cómo tomar Natrixam
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Natrixam
6. Información adicional

  
Fárm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

5589



## 1. Qué es Natrixam y para qué se utiliza

Natrixam está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la tensión arterial alta (hipertensión) en pacientes que ya toman indapamida y amlodipina a las mismas dosis en comprimidos separados.

Natrixam es una asociación de dos principios activos, indapamida y amlodipina.

Indapamida es un diurético. Los diuréticos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones. Sin embargo, indapamida es diferente a otros diuréticos, ya que sólo produce un ligero aumento en la cantidad de orina formada. Amlodipina es un antagonista del calcio (que pertenece al grupo de medicamentos llamados dihidropiridinas) y actúa relajando los vasos sanguíneos por lo que la sangre pasa más fácilmente a través de ellos.

Cada uno de los principios activos reduce la tensión arterial.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Natrixam

### No tome Natrixam

- si es alérgico a indapamida o a cualquier otra sulfamida (una clase de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión), o a amlodipina o a cualquier otro antagonista del calcio (una clase de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver composición). Esto se puede manifestar como picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- si tiene la presión arterial muy baja (hipotensión),
- si usted tiene un estrechamiento de la válvula aórtica en el corazón (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre al cuerpo),
- si usted sufre de insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón,
- si padece una enfermedad grave de riñón,
- si padece una enfermedad grave de hígado o sufre un trastorno denominado encefalopatía hepática (enfermedad degenerativa del cerebro provocada por una enfermedad del hígado) si tiene bajas concentraciones sanguíneas de potasio,
- si está en período de lactancia.

### Advertencias y precauciones

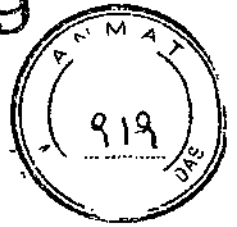
Consulte a su médico antes de empezar a tomar Natrixam.

Informe a su médico si sufre o ha sufrido alguna de las siguientes enfermedades:

Farm. PAOLA CABBATELLA  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

2

5589



- ataque al corazón reciente,
- si padece insuficiencia cardiaca, cualquier problema del ritmo cardiaco, si padece enfermedad de las arterias coronarias (enfermedad cardiaca causada por flujo sanguíneo deficiente en los vasos sanguíneos del corazón),
- si padece problemas en los riñones,
- aumento grave de la presión sanguínea (crisis hipertensiva),
- si es una persona de edad avanzada y necesita aumentar la dosis,
- si está tomando otros medicamentos,
- si está desnutrido,
- si padece problemas de hígado,
- si tiene diabetes,
- si tiene gota,
- si tiene que someterse a alguna prueba para comprobar si su glándula paratiroidea funciona correctamente,
- si ha tenido reacciones de fotosensibilidad.

Su médico puede prescribirle análisis de sangre para comprobar si tiene concentraciones bajas de sodio o potasio, o concentraciones altas de calcio.

Si considera que alguna de las anteriores situaciones puede afectarle a usted o tiene cualquier duda de cómo tomar este medicamento, consulte a su médico.

#### **Niños y adolescentes**

Natrixam no debe utilizarse en niños y adolescentes.

#### **Toma de Natrixam con otros medicamentos**

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No debe tomar Natrixam:

- con litio (utilizado para tratar trastornos mentales como manía, enfermedad maniaco depresiva y depresión recurrente) debido al riesgo de aumento de los niveles de litio en sangre,
- con dantroleno (infusión inyectable para tratar anomalías graves de la temperatura corporal).


Asegúrese de informar a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede requerirse un cuidado especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
- medicamentos para trastornos del ritmo cardiaco (ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida),
- medicamentos utilizados para tratar trastornos mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia. (ej. antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, neurolepticos),

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



- bepridil (utilizado para el tratamiento de angina de pecho, un trastorno que produce dolor en el pecho),
- cisaprida, difemanilo (utilizados para el tratamiento de problemas gastrointestinales),
- esparfloxacina, moxifloxacina (antibióticos utilizados para tratar infecciones),
- vincamina IV (utilizada para el tratamiento de alteraciones sintomáticas cognitivas en pacientes de edad avanzada incluyendo pérdida de memoria),
- halofantrina (antiparasitario utilizado para el tratamiento de algunos tipos de malaria),
- pentamidina (utilizado para el tratamiento de ciertos tipos de neumonía),
- mizolastina (utilizado para el tratamiento de reacciones alérgicas, tales como la alergia al polen),
- antiinflamatorios no esteroideos para el alivio del dolor (ej. ibuprofeno) o altas dosis de ácido acetilsalicílico,
- inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAS) (utilizados para el tratamiento de la tensión arterial elevada y fallo cardíaco),
- corticoesteroides orales utilizados en distintos tratamientos, incluyendo asma grave y artritis reumatoide,
- preparaciones digitálicas (para el tratamiento de problemas cardíacos),
- laxantes estimulantes,
- baclofeno (para el tratamiento de la rigidez muscular que sucede en enfermedades tales como la esclerosis múltiple),
- diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno),
- metformina (para el tratamiento de la diabetes),
- agente de contraste yodado (utilizado para pruebas con rayos-X),
- comprimidos de calcio u otros suplementos de calcio,
- ciclosporina, tacrolimus u otros medicamentos inmunosupresores utilizados después de un trasplante, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o enfermedades dermatológicas o reumatológicas graves,
- tetracosactida (para el tratamiento de la enfermedad de Crohn),
- ketoconazol, itraconazol, amfotericina B por inyección (medicamentos usados para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos),
- ritonavir, indinavir, nelfinavir (también llamados inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el SIDA),
- rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos),
- *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan),
- verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón),
- simvastatina, un agente utilizado para reducir los niveles sanguíneos de colesterol y grasas (triglicéridos).

 Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



### **Toma de Natrixam con alimentos y bebidas**

Las personas que están tomando Natrixam no deben consumir pomelo. Esto se debe a que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del ingrediente activo amlodipina, lo que puede causar un imprevisible mayor efecto de bajada de la presión arterial producida por Natrixam.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

No se recomienda tomar este medicamento durante el embarazo. Cuando se planea o se confirma un embarazo, debe realizarse el cambio a un tratamiento alternativo tan pronto como sea posible. Informe a su médico si está embarazada o desea quedar embarazada. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Natrixam.

#### **Lactancia**

No debe tomar Natrixam durante la lactancia materna. Informe a su médico inmediatamente si está en periodo de lactancia o va a comenzar con el mismo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Natrixam puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si los comprimidos le hacen sentirse enfermo, mareado, débil o cansado, o le producen dolor de cabeza, no conduzca ni use maquinaria y consulte con su médico inmediatamente. Si esto ocurre, usted debe abstenerse de conducir o de realizar otras actividades que requieran un estado de alerta.

**Natrixam contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Natrixam**

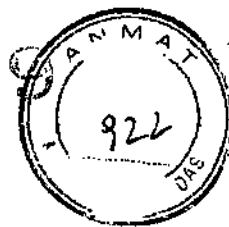
Vía oral.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día, preferiblemente por la mañana.

Farm. NAYLA SABBATELLI  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

558



El comprimido debe ser tragado entero sin masticar con un poco de agua.

**Si toma más Natrixam del que debe**

Si ingiere demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o acuda al servicio de urgencias de su hospital más cercano.

La ingesta de demasiados comprimidos, puede producir una bajada de la tensión arterial e incluso podría ser peligrosa. Puede sentirse mareado, somnoliento, aturdido, con sensación de desmayo o débil. Puede experimentar náuseas, vómitos, calambres, confusión y cambios en la cantidad de orina producida por los riñones. Si la bajada de la presión sanguínea es grave, incluso puede causar un shock. Puede notar la piel fría y húmeda y puede perder la consciencia.

**Si olvidó tomar Natrixam**

No se preocupe. Si olvidó tomar un comprimido, no tome esa dosis. Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Natrixam**

Como el tratamiento para la tensión arterial elevada normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.


Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

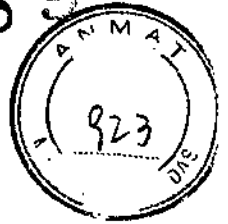
**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes síntomas, interrumpa enseguida el tratamiento con este medicamento y comuníquelo inmediatamente a su médico:

- silbidos repentinos al respirar, dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar (poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas),
- hinchazón de los párpados, cara o labios (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones (ronchas blanquecinas o rosa pálidas), enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso; formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel,

 **DR. NAYDA SABBATELLA**  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



- inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
- ataque al corazón, latido del corazón anormal (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),
  - latido cardíaco irregular con amenaza vital (Torsades de Pointes) (frecuencia no conocida),
  - inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar (muy raras, pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Se han notificado los siguientes efectos adversos frecuentes. Si alguno de estos le causa problemas o si duran más de una semana, consulte con su médico.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza, mareo, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento),
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento,
- dolor abdominal, sentirse indispuerto (náuseas),
- hinchazón de tobillos (edema), cansancio,
- bajos niveles de potasio en sangre, que pueden producir debilidad muscular,
- erupción cutánea.

Se han notificado otros efectos adversos que se incluyen en la siguiente lista. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

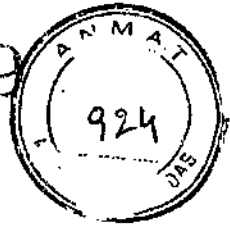
Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio,
- temblor, alteraciones del gusto, desmayos, debilidad,
- entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, pérdida de la sensación de dolor
- alteraciones en la visión, visión doble, pitidos en los oídos,
- tensión arterial baja,
- nariz congestionada o con moqueo causado por inflamación de la mucosa nasal (rinitis)
- alteración del tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento, indigestión, boca seca, vómitos (malestar),
- pérdida de cabello, aumento de la sudoración, picor en la piel, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel,
- trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar,
- imposibilidad de tener una erección, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres,
- debilidad, dolor, sensación de malestar,

Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



5589



- dolor muscular o de articulaciones, calambres musculares, dolor de espalda,
- aumento o pérdida de peso.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

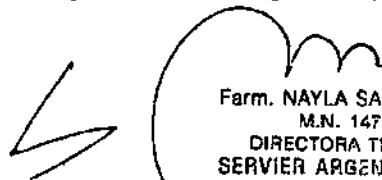
- confusión,
- sensación de mareos.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

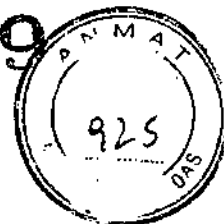
- cambios en las células sanguíneas, tales como trombocitopenia (disminución del número de plaquetas, lo cual favorece la aparición de hematomas y de hemorragia nasal), leucopenia (disminución de los glóbulos blancos, lo cual puede producir fiebre sin causa aparente, dolor de garganta u otros síntomas de tipo gripal (si esto ocurre, contacte con su médico) y anemia (disminución de los glóbulos rojos),
- exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia),
- aumento de los niveles de calcio en sangre,
- trastorno en los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o entumecimiento,
- tos,
- inflamación de las encías,
- hinchazón abdominal (gastritis),
- función anormal del hígado, inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener efecto en algunas pruebas médicas; en casos de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de desarrollar encefalopatía hepática (enfermedad en el cerebro causada por una enfermedad del hígado),
- enfermedad del riñón,
- aumento de la tensión muscular,
- inflamación de los vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea,
- sensibilidad a la luz,
- trastornos combinando rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- pueden observarse cambios en sus pruebas analíticas, por lo que su médico puede prescribirle análisis de sangre para controlar su estado. Se pueden observar los siguientes cambios en sus pruebas analíticas:
  - bajos niveles de sodio en sangre que pueden provocar deshidratación y tensión arterial baja,
  - aumento del ácido úrico, una sustancia que puede producir o empeorar la gota (dolor en las articulaciones, especialmente en los pies),
  - aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos,

  
Farm. NAYLA SABBATINI  
M.N. 14783  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA 8

5589



- electrocardiograma anormal

Si padece lupus eritematoso sistémico (un tipo de enfermedad del colágeno), puede empeorar.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Natrixam**


Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.


No utilice Natrixam después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el blíster.

En su envase original, conservar a una temperatura no mayor de 30°C.

#### **6. Información adicional**

##### **Aspecto del producto**

Los comprimidos de Natrixam 1,5mg/5mg son blancos, recubiertos con película, de liberación modificada, redondos de 9 mm de diámetro grabados con  en una cara.

Los comprimidos de Natrixam 1,5mg/10mg son rosas, recubiertos con película, de liberación modificada, redondos de 9 mm de diámetro grabados con  en una cara.

##### **PRESENTACIONES**

**NATRIXAM 1.5 / 5:** Envases conteniendo 15; 30; 60 o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 5 mg de amlodipina.

**NATRIXAM 1.5 / 10:** Envases conteniendo 15, 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 10 mg de amlodipina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

Elaborado hasta el granel en Les Laboratoires Servier Industrie  
(Francia)


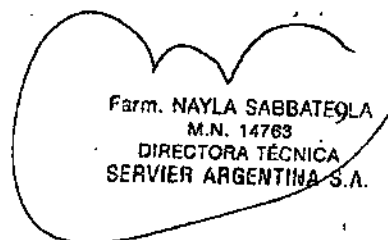
Acondicionado primario y secundario en: La Paz 1151 - Martinez -  
Buenos Aires. Representante e importador:

**SERVIER ARGENTINA S.A.**

Av. del Libertador 5926 8° Piso - C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Figuraré la fecha de Aprobación por ANMAT

Farm. NAYLA SABBATEOLA  
M.N. 14763  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-004200-13-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5589, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.5, por LES LABORATOIRES SERVIER FRANCIA, representada en la Argentina por SERVIER ARGENTINA S.A. se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NATRIXAM

Nombre/s genérico/s: INDAPAMIDA + AMLODIPINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (IMPORTACION HASTA EL GRANEL). CRICCA S.A. (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 905 RUE DE SARAN 45520, GIDY, FRANCIA. LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 15 DE NOVIEMBRE DE 1889 Nº 1774, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: NATRIXAM 1.5 mg - 5 mg.

Clasificación ATC: C08GA02.

Indicación/es autorizada/s: NATRIXAM ESTA INDICADO COMO TERAPIA DE SUSTITUCION PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL EN PACIENTES YA CONTROLADOS CON INDAPAMIDA Y AMLODIPINA ADMINISTRADOS DE MANERA CONCURRENTES A LA MISMA DOSIS.

Concentración/es: 5 mg DE AMLODIPINA, 1.5 mg DE INDAPAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA 5 mg, INDAPAMIDA 1.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.66 mg, POVIDONA 8.6 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.98 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 128.09 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 104.5 mg, GLICEROL 0.62 mg, HIPROMELOSA 94.3 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 6.3 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 0.82 mg, MACROGOL 6000 0.65797 mg, HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 56.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen hasta el granel, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
FRANCIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LES LABORATOIRES  
SERVIER INDUSTRIE (IMPORTACION HASTA EL GRANEL). CRICCA S.A.  
(ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

5,  
Domicilio de los establecimientos elaboradores: 905 RUE DE SARAN 45520,  
GIDY, FRANCIA. LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 15 DE NOVIEMBRE DE  
1889 N° 1774, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: NATRIXAM 1.5 mg - 10 mg.

Clasificación ATC: C08GA02.

Indicación/es autorizada/s: NATRIXAM ESTA INDICADO COMO TERAPIA DE  
SUSTITUCION PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL EN  
PACIENTES YA CONTROLADOS CON INDAPAMIDA Y AMLODIPINA



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ADMINISTRADOS DE MANERA CONCURRENTENTE A LA MISMA DOSIS.

Concentración/es: 10 mg DE AMLODIPINA, 1.5 mg DE INDAPAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA 10 mg, INDAPAMIDA 1.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.66 mg, POVIDONA 8.6 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.75 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 121.16 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 104.5 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.23 mg, GLICEROL 0.62 mg, HIPROMELOSA 94.3 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 6.3 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 0.82 mg, MACROGOL 6000 0.5797 mg, HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 56.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen hasta el granel, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

FRANCIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LES LABORATOIRES  
SERVIER INDUSTRIE (IMPORTACION HASTA EL GRANEL). CRICCA S.A.  
(ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

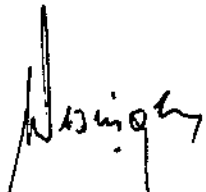
Domicilio de los establecimientos elaboradores: 905 RUE DE SARAN 45520,  
GIDY, FRANCIA. LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 15 DE NOVIEMBRE DE  
1889 N° 1774, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Se extiende a SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de LES  
LABORATOIRES SERVIER FRANCIA, el Certificado N° 57493, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 05 AGO 2014 de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el  
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5589

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.