



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-13999420-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-13999420-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LES SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NATRIXAM 1,5 mg – 5 mg - NATRIXAM 1,5 mg – 10 mg / INDAPAMIDA – AMLODIPINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA / INDAPAMIDA 1,5 mg – AMLODIPINA 5 mg (EQUIVALENTE A 6,935 mg BESILATO DE AMLODIPINA); INDAPAMIDA 1,5 mg – AMLODIPINA 10 mg (EQUIVALENTE A 13,87 mg BESILATO DE AMLODIPINA); aprobada por Certificado N° 57.493.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LES SERVIER ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NATRIXAM 1,5 mg – 5 mg - NATRIXAM 1,5 mg – 10 mg / INDAPAMIDA – AMLODIPINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA / INDAPAMIDA 1,5 mg – AMLODIPINA 5 mg (EQUIVALENTE A 6,935 mg BESILATO DE AMLODIPINA); INDAPAMIDA 1,5 mg – AMLODIPINA 10 mg (EQUIVALENTE A 13,87 mg BESILATO DE AMLODIPINA); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-27507642-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-27507500-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.493, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-13999420-APN-DGA#ANMAT

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
Industria Francesa

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.

IF-2020-26023502-APN-DGA#ANMAT
1

La amlodipina es un inhibidor de la entrada de iones de 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 adecuada 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.

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 sobre el uso de 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 sub-grupos de la población pediátrica en conformidad con la decisión del Plan de investigación pediátrica, en la indicación autorizada (ver “Posología y administración” para consultar la información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas:

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 plasmática máxima después de una administración única se alcanza aproximadamente 12 horas después de la ingestión del fármaco. La repetición de las

administraciones permite limitar las variaciones de las concentraciones sanguíneas entre dos tomas. Existe variabilidad intraindividual.

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79%.

La vida media de eliminación se sitúa entre 14 y 24 horas (media de 18 horas).

El estado de equilibrio se alcanza después de 7 días.

La administración repetida no provoca acumulación del fármaco.

Eliminación:

La eliminación es básicamente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%), como metabolitos inactivos.

Poblaciones de alto riesgo

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% de la 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 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:

Natrixam no ha sido estudiado en estudios no clínicos.

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.

Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron ningún efecto embriotóxico o teratogénico en ratas, ratones y conejos.

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^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 folículo-estimulante 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^2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

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 concada sustancia tomada por separado.

Poblaciones especiales

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 amlopídina 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 la creatinina inferior a 30 ml/min).

IF-2020-26023502-APN-DGA#ANMAT
6

Encefalopatía hepática o insuficiencia hepática grave.
Hipopotasemia.
Lactancia.
Hipotensión grave.
Shock (incluyendo shock cardiogénico).
Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto).
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. 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.

Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia cuyas consecuencias pueden ser graves. Una hiponatremia asociada con una hipovolemia puede ser responsable de deshidratación y de hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones de cloruro puede conducir a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y la amplitud de este efecto son bajas.

- **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 polimedcados, 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 de que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición 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 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 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. No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a galactosa, una deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Niveles de sodio:

Natrixam contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

IF-2020-26023502-APN-DGA#ANMAT
9

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, 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 acetilsalicílico ($\geq 3\text{g/día}$):

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

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

(IECA): Riesgo de hipotensión arterial brusca y/o de insuficiencia renal aguda al comienzo del tratamiento con un IECA en caso de que exista una depleción previa de sodio (especialmente en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión, cuando un tratamiento diurético previo pudiera haber generado una depleción de sodio, es preciso:

- interrumpir la administración del diurético 3 días antes del inicio del tratamiento con el IECA y comenzar a administrar un diurético ahorrador de potasio si fuera necesario;
- o bien administrar dosis iniciales bajas del IECA, aumentando progresivamente la dosis.

En la insuficiencia cardiaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja del IECA eventualmente después de disminuir la dosis del diurético ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, controlar la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas del tratamiento con el IECA.

Otros fármacos que causan hipopotasemia: anfotericina B (IV), gluco y mineralocorticoides (sistémicos), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Riesgo importante de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control de la potasemia y, si fuera necesario, corregirla. Tener este hecho especialmente presente en el caso de administración de un tratamiento digitálico concomitante. 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.

Alopurinol:

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

Asociaciones a tomar en consideración:

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

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Debe controlarse la potasemia y el ECG y, si fuera necesario, adaptar el tratamiento.

Metformina:

Mayor riesgo de acidosis láctica debida a la metformina, a causa de 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 µmol/l) en el hombre y 12 mg/l (110 µmol/l) en la mujer.

Productos de contraste yodados:

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos existe un riesgo mayor de insuficiencia renal aguda, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas de productos de contraste yodados.

Rehidratar al paciente antes de administrar el producto yodado.

Antidepresivos tipo imipramínicos, neurolépticos:

Aumento del efecto antihipertensor y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Sales de calcio:

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

Ciclosporina, tacrolimus:

Riesgo de aumento de la creatinina plasmática sin modificación de las tasas circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de sodio y agua.

Corticoesteroides, 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 jugo 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.

El riesgo de hipotensión aumenta en los pacientes que reciben simultáneamente claritromicina y amlodipina, Se recomienda una estrecha supervisión de los pacientes cuando se asocia amlodipina con claritromicina.

Inductores del CYP3A4: Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar el ajuste de la dosis durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

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.

Tacrolimus: Existe un riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus en caso de administración concomitante con amlodipina. A fin de evitar una toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipina a un paciente tratado con tacrolimus requiere la supervisión de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus, si procede.

Inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR): Los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. El uso concomitante de inhibidores de mTOR con amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina: No se ha efectuado ningún estudio de interacción con ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos u otras poblaciones, excepto en los pacientes que recibieron un trasplante renal; se observó un aumento variable de la concentración mínima de la ciclosporina (de 0% a 40% como promedio). La concentración de ciclosporina debe ser supervisada en los sujetos que han recibido un trasplante renal y tratados con amlodipino y una reducción de la dosis de ciclosporina debe ser considerada si fuera necesaria.

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

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de indapamida en mujeres embarazadas. 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.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

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

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Puede aparecer hipersensibilidad a los medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.

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.

Relacionado con amlodipina

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartil del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Fertilidad:

Relacionado con indapamida

Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas hembras o machos. No se prevén efectos sobre la fertilidad en humanos.

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: hipopotasemia, somnolencia, mareos, cefalea, trastornos visuales, diplopía, palpitaciones, rubefacción, disnea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteraciones del tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento, erupciones maculopapulares, hinchazón de tobillos, espasmos musculares, edema, fatiga y astenia.

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
Infecciones e infestaciones	Rinitis	-	Poco frecuente

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	Hipersensibilidad	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Frecuente. Durante los ensayos clínicos, se ha observado hipopotasemia (potasio plasmático <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	-
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	-	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuente
	Depresión	-	Poco frecuente
	Confusión	-	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Mareo	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Cefalea	Rara	Frecuente

			(especialmente al inicio del tratamiento)
	Temblor	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	Poco frecuente
	Síncope	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Hipoestesia	-	Poco frecuente
	Parestesia	Rara	Poco frecuente
	Hipertonía	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal (síndromes extrapiramidales)	-	Frecuencia no conocida
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida	-
Trastornos oculares	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)	Frecuencia no conocida	frecuente
	Miopía	Frecuencia no conocida	
	Visión borrosa	Frecuencia no conocida	
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	-	Poco frecuente
	Vértigo	Rara	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	-	Frecuente
	Infarto de miocardio	-	Muy rara
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Poco frecuente
	Torsade de pointes (potencialmente fatal)	Frecuencia no conocida	-
Trastornos	Rubefacción	-	Frecuente

vasculares	Hipotensión	Muy rara	Poco frecuente
	Vasculitis	-	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	-	Frecuente
	Tos	-	Poco Frecuente
Trastornos gastro-intestinales	Dolor abdominal	-	Frecuente
	Náuseas	Rara	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	-	Frecuente
	Modificación del tránsito intestinal	-	Frecuente
	Sequedad de boca	Rara	Poco frecuente
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	Muy rara
	Hipertrofia gingival	-	Muy rara
	Estreñimiento	Rara	Frecuente
	Diarrea	-	Frecuente
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Frecuencia no conocida
Ictericia		-	Muy rara
Función hepática anormal		Muy rara	-
Transtornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupciones maculopapulares	Frecuente	-
	Púrpura	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alopecia	-	Poco frecuente
	Alteración del color de la piel	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente
	Prurito	-	Poco frecuente
	Erupción	-	Poco frecuente
	Exantema	-	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara	Muy rara
	Urticaria	Muy rara	Poco frecuente
	Necrolisis epidérmica tóxica	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara	Muy rara
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy rara
	Edema de	-	Muy rara

	Quincke		
	Fotosensibilidad	Se han notificado casos de fotosensibilidad	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón de tobillos	-	Frecuente
	Artralgia	-	Poco frecuente
	Mialgia	-	Poco frecuente
	Contracturas musculares	-	Frecuente
	Dolor de espalda	-	Poco frecuente
	Posibilidad de agravación de lupus eritematoso disseminado pre-existente	Frecuencia no conocida	-
Trastornos renales y urinarios	Alteraciones de la micción	-	Poco frecuente
	Nicturia	-	Poco frecuente
	Aumento de la frecuencia urinaria	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal	Muy rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Diserección	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	-	Muy frecuente
	Fatiga	Rara	Frecuente
	Dolor de pecho	-	Poco frecuente
	Astenia	-	frecuente
	Dolor	-	Poco frecuente
	Malestar	-	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	-	Poco frecuente
	Pérdida de peso	-	Poco frecuente
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Frecuencia no conocida	-
	Glucemia aumentada	Frecuencia no conocida. El uso de estos diuréticos en pacientes con gota o pacientes diabéticos debe ser examinado	-

		cuidadosamente.	
	Uricemia aumentada	Frecuencia no conocida. El uso de estos diuréticos en pacientes con gota o pacientes diabéticos debe ser examinado cuidadosamente.	-
	Enzimas hepáticas aumentadas	Frecuencia conocida.	Muy rara**

* responsable de la deshidratación e hipotensión ortoestática. La pérdida concomitante de iones de cloruro puede provocar de forma secundaria una alcalosis metabólica compensadora: la incidencia y la amplitud de este efecto son bajos.

** en su mayoría coincidiendo con colestasis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de declaración nacional.

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:

Síntomas:

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, poliuria u oliguria que puede originar una anuria (por hipovolemia).

Tratamiento:

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 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1,5 mg de indapamida y 5 mg de amlodipina.

NATRIXAM 1,5 / 10: Envases conteniendo 30 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

Certificado n° 57.493

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. del Libertador 5930 8° Piso - C1428ARP - Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Fecha aprobación ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751
P-2020-26023502-APN-DGA#ANMAT
21



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-13999420 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.23 16:46:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.23 16:46:32 -03:00

Proyecto de 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

IF-2020-26023502-APN-DGA#ANMAT
1

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:

- 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),

- 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, eritromicina inyectable (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,
- medicamentos inmunosupresores utilizados para controlar la respuesta inmunitaria del organismo, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, después de un trasplante quirúrgico (ej. ciclosporina y tacrolimus)
- sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase de los llamados inhibidores de mTor (usados para evitar el rechazo de órganos trasplantados),
- 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 VIH),
- rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos utilizados en infecciones causadas por bacterias),
- *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan),

- verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón),
- simvastatina, un agente utilizado para reducir los niveles sanguíneos de colesterol
- Alopurinol (para el tratamiento de la gota).

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.

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.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con intolerancia a galactosa, una deficiencia de lactasa de los lapones (observada en ciertas poblaciones de Laponia), o mala absorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Natrixam contiene sodio

Natrixam contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

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.

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 sufren.

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

- hinchazón de los párpados, cara o labios (muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas),

- hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar (muy raro, 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, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) 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),
- latidos cardiacos anormales (poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- 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.

Muy frecuente (afecta más de 1 utilizador de cada 10)

- edema (retención de agua)

Frecuente (afecta menos de 1 utilizador de cada 10 pero más de 1 utilizador de cada 100):

- dolor de cabeza, mareo, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento), trastornos visuales, visión doble.
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento, (sensación de calor en la cara)
- dificultad para respirar
 - dolor abdominal, sensación de malestar (nauseas), problema del tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento, indigestión,
- hinchazón de tobillos, cansancio, debilidad, espasmos musculares,
- 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 frecuente (afecta menos de 1 utilizador de cada 100 pero más de 1 utilizador de cada 1.000):

- cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio,
- temblor, alteraciones del gusto,

- entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, pérdida de la sensación de dolor
- tintineo o zumbido en los oídos,
- disminución de la presión arterial
- pérdida de consciencia
- estornudos y secreción nasal provocados por inflamación de la mucosa nasal (rinitis)
- boca seca, vómitos
- pérdida de cabello, aumento de la sudoración, picor en la piel, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, habones
- 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,
- dolor, malestar,
- dolores en las articulaciones musculares, dolor de espalda,
- aumento o pérdida de peso.

Raros (afectan menos de 1 utilizador de cada 1.000 pero más de 1 utilizador de cada 10.000):

- confusión,
- sensación de mareos.

Muy raros: pueden afectar hasta (afectan más de 1 utilizador 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, irritación de garganta u otros síntomas de tipo gripal (si esto ocurre, contacte a 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,

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,
 - electrocardiograma anormal
 - visión de largo borrosa (miopía)
 - visión borrosa;
 - temblor, postura rígida, expresión facial fija, movimientos lentos y marcha aleatoria y desequilibrada.

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

IF-2020-26023502-APN-DGA#ANMAT
9

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° 57493Elaborado 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 5930 8° Piso – C1428ARP - Capital Federal.

Dirección técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

Versión: Fecha de aprobación de ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751
JP-2020-26023502-APN-DGA#ANMAT
10



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-13999420 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.23 16:45:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.23 16:46:13 -03:00