

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NATRIXAM® 1,5 mg / 5 mg
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto de liberación modificada
Fortaleza:	
Presentación:	Estuche por 6 blísteres de PA-AL-PVC/AL con 5 comprimidos recubiertos de liberación modificada cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LES LABORATOIRES SERVIER, Suresnes, Francia.
Fabricante, país:	LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE, Gidy, Francia.
Número de Registro Sanitario:	M-16-227-C08
Fecha de Inscripción:	8 de diciembre de 2016
Composición:	
Cada comprimido de liberación modificada contiene:	
indapamida	1,5 mg
amlodipino (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipino)	5,0 mg
Lactosa monohidratada	104,5 mg
Glicerol	0,61992 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfamidas, a los derivados de dihidropiridinas o a alguno de los excipientes
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina inferior a 30 ml/min)
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 cardiaca hemodinamicamente inestable tras infarto agudo de miocardio

Precauciones:

Crisis hipertensivas:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino 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 (ver secciones 4.8 y 4.9).

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 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.

Asímismo, presentan una situación de riesgo las personas con alargamiento del intervalo QT, independientemente de que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La 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.

Calcemia

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 amlodipino que en el grupo placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, 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 μ 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.

Amlodipino puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipino no es dializable.

El efecto de la combinación 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 amlodipino 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 amlodipino 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 amlodipino, 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 su función renal

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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 (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento aparece una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

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.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con indapamida y amlodipino administrados de forma separada son: hipopotasemia, somnolencia, mareos, cefaleas,

trastornos visuales, diplopía, palpitaciones, rubefacción, disnea, dolores abdominales, náuseas, dispepsia, alteraciones del tránsito intestinal, diarrea, estreñimiento, erupciones maculopapulares, edemas de tobillos, espasmos musculares, edemas, fatiga y astenia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con indapamida y amlodipino 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).

MedDRA Órganos-sistema	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Indapamida	Amlodipino
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. (ver sección 4.4)	-
	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)
	Mareos	-	Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento)
	Cefaleas	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 (ver sección 4.3 y 4.4)	-
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
	Vertigo	Rara	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Frecuente
	Infarto del miocardio	-	Muy rara
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Poco frecuente

	Torsade de pointes (potencialmente fatal)	Frecuencia no conocida (ver sección 4.4 y 4.5)	-
Trastornos vasculares	Rubefacción	-	Frecuente
	Hipotensión	Muy rara	Poco frecuente
	Vasculitis	-	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	-	Frecuente
	Tos	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	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
	Diarrea	-	Frecuente
Estreñimiento	Rara	Frecuente	
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Frecuencia no conocida	Muy rara
	Ictericia	-	Muy rara
	Función hepática alterada	Muy rara	-
Trastornos 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	-
	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 (ver sección 4.4)	Muy rara
			-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón de tobillos	-	Frecuente
	Artralgia	-	Poco frecuente
	Mialgia	-	Poco frecuente
	Contracturas musculares	-	Frecuente
	Dorsalgia	-	Poco frecuente
	Posibilidad de agravación de lupus eritematoso diseminado pre-existente.	Frecuencia no conocida	-
Trastornos renales y urinarios	Trastorno 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	Edemas	-	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 (ver sección 4.4 y 4.5)	-
	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 no conocida	Muy rara**

* responsable de la deshidratación e hipotensión ortostática. 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de declaración nacional.

Posología y método de administración:

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 cada sustancia tomada por separado.

Poblaciones especiales

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 amlodipino 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.

Forma de administración

Vía oral

Interacción con otros productos medicinales 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, si el uso de diuréticos es necesario, 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 ($\geq 3\text{g/día}$)

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 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 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, debido a una eventual insuficiencia renal funcional vinculada a los diuréticos y más especialmente a los diuréticos del asa.

No utilizar la metformina cuando la creatinemia supera 15 mg/l (135 μ mol/l) en el hombre y 12 mg/l (110 μ mol/l) en la mujer.

Productos de contraste yodados:

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

Rehidratar al paciente antes de administrar el producto yodado.

Antidepresivos tipo imipramínicos, neurolépticos:

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

Sales de calcio:

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

Ciclosporina, tacrolimus:

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

Corticoesteroides, tetracosactido (sistémicos)

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

Relacionados con amlodipino:

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 amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

No se recomienda la administración de amlodipino 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 amlodipino 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 amlodipino. 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 amlodipino, Se recomienda una estrecha supervisión de los pacientes cuando se asocia amlodipino con claritromicina.

Inductores del CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Amlodipino de ser utilizado con precaución en asociación con los inductores del citocromo CYP3A4.

Efectos de amlodipino en otros medicamentos:

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

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

Tacrolimus: Existe un riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus en caso de administración concomitante con amlodipino. A fin de evitar una toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino 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.

Ciclosporina: No se ha efectuado ningún estudio de interacción con ciclosporina y amlodipino 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 amlodipino 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 amlodipino.

Uso en 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 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.

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

Relacionado con amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino 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 amlodipino

Se desconoce si el amlodipino es eliminado en la leche materna.

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 amlodipino

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 amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Amlodipino 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.

Sobredosis:

No se han notificado casos de sobredosis con Natrixam en humanos.

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 amlodipino:

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 amlodipino, 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 amlodipino, ha demostrado reducir la tasa de absorción de amlodipino.

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

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos, Código ATC: C08GA02

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.

El amlodipino 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 cardíaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipino 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 en monoterapia un efecto antihipertensor que se mantiene durante 24 horas. Este efecto se obtiene a dosis en las que los efectos diuréticos son de grado medio.

La actividad antihipertensiva de la indapamida se halla relacionada con una mejoría de la distensión arterial y disminución de la resistencia periférica total y arteriolar.

La indapamida disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

A partir de una cierta dosis, el efecto terapéutico de las tiazidas y de los diuréticos relacionados alcanza una meseta, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. No debe aumentarse la dosis si el tratamiento es ineficaz.

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

- no interfiere con el metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol-HDL;
- no interfiere con el metabolismo glucídico, incluso en el hipertenso diabético.

En los pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino 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 amlodipino.

Amlodipino 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 amlodipino, 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: amlodipino 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 de cigarrillos 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 amlodipino 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 amlodipino 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 amlodipino 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}.

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

La administración conjunta de indapamida y amlodipino 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 de indapamida.

Absorción:

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

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

La concentración 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 a alto riesgo

Los parámetros farmacocinéticos no se modifican en los pacientes con insuficiencia renal.

Amlodipino

Amlodipino se presenta bajo una forma galénica de liberación inmediata.

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas:

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino 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 amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad de amlodipino 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. Amlodipino 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 amlodipino, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino 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 amlodipino es similar en sujetos ancianos y en más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con los consiguientes aumentos en el área bajo la curva (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 de seguridad preclínica

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.

Amlodipino

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 amlodipino (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/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino 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 amlodipino 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/m²) 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.

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

No se reportan.

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