

**NATRILIX® S.R.**  
**Indapamida**

**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**  
**Venta bajo receta**  
**Industria Francesa**

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Indapamida 1,5 mg.  
Excipientes: Dióxido de titanio, Lactosa, Povidona, Estearato de magnesio, Glicerol, Hipromelosa, Macrogol 6000, Sílice coloidal anhidra.

**Acción terapéutica:**

Antihipertensivo con actividad diurética.

**Indicación terapéutica:**

Hipertensión esencial en adultos.

**Propiedades farmacológicas:**

**Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** Sulfonamidas, monofármacos

Código ATC: CO3 BA 11

**Mecanismo de acción:**

La indapamida es un derivado sulfamídico con un núcleo indol, emparentado con los diuréticos tiazídicos en el plano farmacológico, que actúa inhibiendo la reabsorción de 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 de magnesio, aumentando así la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

**Efectos farmacodinámicos:**

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

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

La indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

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

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

- respeta el metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL;
- respeta el metabolismo glucídico, incluso en el hipertenso diabético.

**Propiedades farmacocinéticas:**

Natrilix SR se presenta bajo una forma galénica de liberación prolongada debido a un sistema de matrices con dispersión del principio activo dentro de un soporte que permite una liberación prolongada de la indapamida.

Absorción:

La fracción liberada de indapamida es rápida y totalmente absorbida por el tracto digestivo. La ingestión de alimentos aumenta ligeramente la velocidad de absorción, pero no influye sobre la cantidad de producto absorbido. El pico sanguíneo después de la administración única se alcanza aproximadamente 12 horas después de la toma, la repetición de las tomas permite limitar las variaciones de concentraciones sanguíneas entre dos tomas. Existe una variabilidad intraindividual.

Distribución:

La unión con las proteínas plasmáticas es del 79%. La vida media de eliminación está comprendida entre 14 y 24 horas (con una media de 18 horas); el estado de equilibrio se alcanza después de 7 días; las administraciones repetidas no se acumulan.

Metabolismo:

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

Poblaciones con riesgo:

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

**Datos de seguridad preclínicos:**

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

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

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad ni teratogeneidad. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

**Posología y modo de administración:**

1 comprimido cada 24 horas, de preferencia por la mañana.

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

Las dosis más elevadas no mejoran la acción antihipertensiva pero aumentan su efecto diurético salurético.

**Poblaciones especiales:*****Insuficiencia renal:***

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado. Las tiazidas y los diuréticos relacionados son completamente eficaces sólo cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

***Pacientes con insuficiencia hepática:***

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

***Ancianos:***

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

***Niños y adolescentes:***

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de Natrilix SR en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

**Forma de administración:**

Vía oral.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo, a las sulfamidas o alguno de los excipientes incluidos en la composición.
- Insuficiencia renal grave
- Encefalopatía hepática o insuficiencia hepática grave
- Hipocaliemia.

**Precauciones y Advertencias:****Advertencias especiales:**

En caso de afección hepática, los diuréticos afines a los tiazídicos pueden provocar una encefalopatía hepática, sobre todo si existe un desequilibrio electrolítico. En este caso, deberá interrumpirse inmediatamente la administración del diurético.

**Fotosensibilidad:**

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos y afines. Si durante el tratamiento aparece una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el

tratamiento. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol y a los rayos UVA artificiales.

**Excipientes:**

Este medicamento contiene lactosa.

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

**Precauciones de empleo:**

**Equilibrio hidroelectrolítico:**

*-Natremia:* Debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento y después a intervalos regulares. Como la disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, es indispensable un control regular, el cual debe ser aún más frecuente en las poblaciones con riesgo como las personas de edad avanzada y los cirróticos (ver Efectos adversos y Sobredosis). Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser graves. La hiponatremia con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar una alcalosis metabólica compensadora secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son de carácter leve.

*-Potasemia:* la depleción potásica con hipopotasemia constituye el principal riesgo de los diuréticos tiazídicos y afines. Debe prevenirse el riesgo de aparición de una hipopotasemia (< 3,4 mmol/l) en ciertas poblaciones de riesgo representadas por las personas de edad avanzada, y/o desnutridas y/o polimedicadas, los cirróticos con edemas y ascitis, los pacientes con enfermedades coronarias así como los que padecen insuficiencia cardíaca. En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los digitálicos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un espacio QT alargado de origen congénito o iatrogénico corren igualmente un riesgo. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa entonces como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, especialmente la taquicardia helicoidal (torsades de pointes), potencialmente mortal.

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

La constatación de una hipopotasemia requerirá su corrección.

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

Antes de evaluar la función paratiroidea es preciso interrumpir el tratamiento.

*-Glucemia:* es importante controlar la glucemia en los diabéticos, especialmente en presencia de hipopotasemia.

-*Ácido úrico*: en los pacientes hiperuricémicos puede aumentar la tendencia a los accesos de gota.

-*Función renal y diurética*: los diuréticos tiazídicos y afines sólo son eficaces cuando la función renal es normal o poco alterada (creatininemia inferior a unos valores del orden de 25 mg/l, o sea 220 µmol/l para un adulto). En las personas de edad avanzada debe reajustarse el valor de la creatininemia según la edad, el peso y el sexo del paciente.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, genera una reducción de la filtración glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea y de la creatinina. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

-*Deportistas*: se advierte a los deportistas que esta especialidad contiene un principio activo que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas en los controles antidoping.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:**

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

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

#### **Interacciones medicamentosas:**

##### Asociaciones desaconsejadas:

- *Litio*: aumento de la litemia con signos de sobredosis, como durante un régimen sin sodio (disminución de la excreción urinaria de litio). Sin embargo, si es necesario utilizar los diuréticos, se deben controlar los niveles plasmáticos de litio de manera estricta y adaptar la posología.

##### Asociaciones que precisan observar precauciones en su empleo:

- *Medicamentos que puedan provocar torsión de las puntas:*

- Clase Ia antiarrítmicos (quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Clase III antiarrítmicos (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos:

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

Benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),

Butirofenones (droperidol, haloperidol),

Otros: bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, moxifloxacina, vincamina IV.

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

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

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

- *AINE (vía general)*, incluidos los inhibidores selectivos de los COX-2, salicilatos a altas dosis (>3g/día): posible disminución del efecto antihipertensor de la indapamida. Riesgo de insuficiencia renal aguda en los enfermos deshidratados (disminución de la filtración glomerular). Se debe hidratar al enfermo; vigilar la función renal al inicio del tratamiento.

- *Inhibidores de la enzima de conversión (IECA)*: riesgo de hipotensión arterial brusca y/o de insuficiencia renal aguda al instaurar el tratamiento con un inhibidor de la enzima de conversión en el caso de depleción sódica preexistente (en especial en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En el caso de la hipertensión esencial, cuando un tratamiento diurético previo puede haber ocasionado una depleción sódica, es necesario: suspender el diurético 3 días antes del comienzo del tratamiento con el IECA y volver a introducir, si es necesario, un diurético hipocaliemiante; o bien administrar dosis iniciales reducidas de IECA y aumentar progresivamente.

En la insuficiencia cardíaca congestiva se debe empezar con una dosis muy baja del IECA, eventualmente tras la reducción de la dosis del diurético hipocaliemiante asociado.

En todos los casos se debe vigilar la función renal (control de la creatininemia) durante las primeras semanas del tratamiento con el IECA.

- *Otros hipocaliemiante*s: anfotericina B (vía IV), glucocorticoides y mineralcorticoides (vía general), tetracosactida, laxantes estimulantes: aumento del riesgo de hipocaliemia (efecto aditivo). Se debe vigilar la caliemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta sobre todo en caso de terapéutica digitálica. Utilizar laxantes no estimulantes.

- *Baclofeno*: aumento del efecto antihipertensor. Se debe hidratar al paciente y vigilar la función renal al inicio del tratamiento.

- *Digitálicos*: la hipocaliemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Se debe vigilar la caliemia y el ECG y reconsiderar el tratamiento en caso necesario.

#### Otras asociaciones a considerar:

- *Diuréticos hipercaliemiantes* (amilorida, espironolactona, triamtireno): la asociación racional, útil en algunos pacientes, no excluye la aparición de hipocaliemia o, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal y en los diabéticos y de hipercaliemia. Se debe vigilar la caliemia y eventualmente el ECG y, si es necesario, se debe reconsiderar el tratamiento.

- *Metformina*: acidosis láctica debida a la metformina activada por una eventual insuficiencia renal funcional ligada a los diuréticos y especialmente a los diuréticos del ansa.

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

- *Productos de contraste iodados*: en caso de deshidratación provocada por los diuréticos se produce un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda cuando se utilizan dosis importantes de productos de contraste iodados. Rehidratar antes de administrar el producto iodado.
- *Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos) y neurolépticos*: efecto antihipertensor y aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
- *Calcio (sales de)*: riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria del calcio.
- *Ciclosporina, Tacrolimus*: riesgo de aumento de la creatinemia, sin modificación de las tasas circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción hidrosódica.
- *Corticoides, tetracosactida (vía general)*: disminución del efecto antihipertensor (retención hidrosódica de los corticoides).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

No existen datos o existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazos) del uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo utero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento.

#### Lactancia:

No existe suficiente información sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No puede excluirse el riesgo en neonatos.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

Indapamida no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad:

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas machos u hembras (ver Datos de seguridad preclínicos). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

### **Reacciones adversas:**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

Durante los ensayos clínicos se observó hipopotasemia (potasio plasmático <3,4 mmol/l) en el 10 % de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes, después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de la potasemia fue de 0,23 mmol/l.

La mayoría de las reacciones adversas biológicas o clínicas son dosis-dependiente.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas con indapamida durante el tratamiento, clasificadas según la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes (>1/10); Frecuentes (>1/100, <1/10); Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); Raras (>1/10.000, <1/1.000); Muy raras (<1/10.000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Agranulocitosis	Muy rara
	Anemia aplásica	Muy rara
	Anemia hemolítica	Muy rara
	Leucopenia	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipercalcemia	Muy rara
	Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo	No conocida
	Hiponatremia	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Vértigo	Rara
	Fatiga	Rara
	Cefalea	Rara
	Parestesia	Rara
	Síncope	No conocida
<b>Trastornos oculares</b>	Miopía	No conocida
	Visión borrosa	No conocida
	Alteración visual	No conocida
<b>Trastornos cardíacos</b>	Arritmia	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal)	No conocida
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión	Muy rara
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Vómitos	Poco frecuente
	Náuseas	Rara
	Estreñimiento	Rara
	Sequedad de boca	Rara



<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
	Pancreatitis	Muy rara
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Función hepática anormal	Muy rara
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	No conocida
	Hepatitis	No conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones de hipersensibilidad	Frecuente
	Erupciones maculopapulares	Frecuente
	Púrpura	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara
	Urticaria	Muy rara
	Necrolisis epidérmica tóxica	Muy rara
	Síndrome de Steven-Johnson	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido	No conocida
	Reacciones de fotosensibilidad	No conocida
	<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Insuficiencia renal
<b>Exploraciones complementarias</b>	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	No conocida
	Glucemia aumentada	No conocida
	Uricemia aumentada	No conocida
	Niveles elevados de enzimas hepáticas	No conocida

#### **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 nacional de notificación.

#### **Sobredosis:**

##### Síntomas

La indapamida no muestra toxicidad hasta 40 mg, es decir, 27 veces la dosis terapéutica. Los signos de intoxicación aguda se manifiestan sobre todo por trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia). Clínicamente, posibilidad de náuseas, vómitos, hipotensión arterial, calambres, vértigo, somnolencia, estado de confusión, poliuria y oliguria, pudiendo llegar a la anuria (por hipovolemia).

### Manejo

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

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.

### **Conservación y estabilidad:**

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

### **Presentación:**

Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 1,5 mg de indapamida.

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud  
Certificado nº 45.491

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)

Directora técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

Versión: Julio 2017