

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Натриksam 1,5 mg / 5 mg, таблетки с изменено освобождаване

Натриksam 1,5 mg / 10 mg, таблетки с изменено освобождаване

Natrixam 1.5 mg / 5 mg modified-release tablets

Natrixam 1.5 mg / 10 mg modified-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2013038/182
Разрешение №	11-23883-5 / 31-10-2013
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg индапамид (*indapamide*) и 6,935 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*), съответстващи на 5 mg амлодипин (*amlodipine*).


Всяка таблетка съдържа 1,5 mg индапамид (*indapamide*) и 13,87 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*), съответстващи на 10 mg амлодипин (*amlodipine*).


Помощни вещества с известно действие: 104,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.

Бели, кръгли, филмирани, двуслойни таблетки с изменено освобождаване с диаметър 9 mm, от едната страна, на които е гравирани символът .

Розови, кръгли, филмирани, двуслойни таблетки с изменено освобождаване с диаметър 9 mm, от едната страна, на които е гравирани символът .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Натриksam е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с индапамид и амлодипин, прилагани едновременно в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една таблетка дневно като еднократна доза, приемана за предпочитане сутрин, която се поглъща с вода цяла, без да се сдъвква.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна на дозировката, трябва да се извърши титриране на дозите на компонентите поотделно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Натриksam при деца и подрастващи не са установени. Липсват данни.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4):

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.



При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане корекция на дозата не е необходима.

Хора в напреднала възраст (вж. точка 4.4 и 5.2):

Хората в напреднала възраст могат да се лекуват с Натриксам, съобразно бъбречната им функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4):

При пациенти с тежко чернодробно увреждане лечението е противопоказано.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени препоръки за дозиране на амлодипин; поради това изборът на доза трябва да става внимателно и да започне от ниските стойности на дозовия диапазон (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min).
- чернодробна енцефалопатия или тежко увреждане на чернодробната функция
- хипокалиемия
- кърмене
- тежка хипотония
- шок (включително кардиогенен шок)
- обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Чернодробна енцефалопатия:

При нарушена чернодробна функция, аналозите на тиазидните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, особено в случаите на нарушен електролитен баланс. Ако това се случи, прилагането на Натриксам трябва незабавно да спре, поради съдържащия се в него индапамид.

Фоточувствителност:

При тиазидните диуретици и техни аналози са съобщени случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението възникнат реакции на фоточувствителност, препоръчва се спиране на лечението. Ако се приеме за необходимо повторно прилагане на диуретик, препоръчва се откритите части да се защитят от слънцето и от изкуствени UVA лъчения.

Предпазни мерки при употреба

Хипертонична криза:

Безопасността и ефективността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Водно-електролитен баланс:

- Плазмен натрий:

Той трябва да се измерва преди започване на лечението, а след това редовно през редуваните интервали. Всички видове лечение с диуретици могат да причинят хипонатриемия, понякога с опасни последици. Спадането на плазмения натрий може първоначално да е асимптоматично и поради това в



важно редовно да се проследява, което трябва да се извършва още по-често при хора в напреднала възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

- **Плазмен калий:**

Недостигът на калий с хипокалиемия е главният риск при тиазидните диуретици и техните аналози. Рискът от поява на хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да бъде предотвратяван при определени високорискови популации, например при хората в напреднала възраст, пациенти с недохранване и/или полимедикация, такива с цироза с едем и асцит, болест на коронарните артерии и сърдечна недостатъчност. При тази ситуация хипокалиемията повишава кардиотоксичността на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Индивидите с удължен QT интервал са също изложени на риск, независимо дали първопричината е вродена или ятрогенна. Хипокалиемията, както и брадикардията в тези случаи се превръщат в предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, по-специално - потенциално фатални torsades de pointes.

По-често мониториране на плазмения калий се изисква при всички от посочените по-горе ситуации. Първото измерване на плазмения калий трябва да стане през първата седмица след започване на лечението.

При откриване на хипокалиемия, тя трябва да се коригира.

- **Плазмен калций:**

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят бъбречната екскреция на калций и да причинят леко и преходно повишаване на плазмения калций. Наличието на изразена хиперкалиемия може да се дължи на неразпознат дотогава хиперпаратиреоидизъм.

Лечението трябва да спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна захар:

Проследяването на кръвната захар е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия, поради съдържанието на индапамид.

Сърдечна недостатъчност:

При пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се подхожда с внимание. В дългосрочен план, според клинично проучване, проведено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) честотата на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин в сравнение с групата, лекувана с плацебо (вж. точка 5.1). Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват предпазливо при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те повишават риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

Бъбречна функция:

Тиазидните диуретици и техните аналози проявяват цялостно ефекта си само когато бъбречната функция е нормална или минимално нарушена (плазмен креатинин под нива от порядъка на 25 mg/l, т.е. 220 μmol/l при възрастни). При хората в напреднала възраст тези стойности на плазмения креатинин трябва да се коригират съобразно възрастта, телесното тегло и пола.

Хиповолемията, настъпила вторично от загубата на вода и натрий, индуцирани от диуретика в началото на лечението, причинява намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Посочената преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до последици при индивиди с нормална бъбречна функция, но може да утежни вече съществуващо бъбречно увреждане.

Амлодипин може да се използва при пациенти с бъбречна недостатъчност в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не може да се диализира.



Ефектът от комбинацията Натриксам не е изследван при нарушена бъбречна функция. При нарушена бъбречна функция дозите на Натриксам трябва да съответстват на дозите на индивидуалните му компоненти, взети поотделно.

Пикочна киселина:

При пациенти с хиперурикемия може да се повиши склонността към подагрозни кризи, поради съдържанието на индапамид.

Чернодробна функция:

При пациенти с увредена чернодробно функция полуживотът на амлодипин се удължава и стойностите на AUC са по-високи; липсват установени препоръки за дозиране. Поради това, лечението с амлодипин трябва да започне от ниските стойности на дозовия диапазон и трябва да се подхожда внимателно, както при започване на лечението, така и при повишаване на дозата.

Ефектът от комбинацията Натриксам не е изследван при нарушена чернодробна функция. Имайки предвид ефекта на индапамид и амлодипин, Натриксам е противопоказан при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, а при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция е необходимо да се подхожда с повишено внимание.

Хора в напреднала възраст

Хората в напреднала възраст могат да се лекуват с Натриксам, съобразно бъбречната им функция (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества:

Натриксам не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с индапамид:

Комбинации, които не се препоръчват:

Литий:

Повишеният плазмен литий с признаци на предозиране, както и безсолна диета (намалена екскреция на литий с урината). Ако обаче е необходимо прилагане на диуретици, се изисква внимателно проследяване на плазмения литий и коригиране на дозата.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

Torsades de pointes-индуциращи лекарства:

- антиаритмични от клас Ia (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
- антиаритмични от клас III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид),
- някои антипсихотични средства:

фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),

бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд)

бутирофенони (дроперидол, халоперидол)

други: бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV.

Повишен риск от камерни аритмии, особено torsades de pointes (хипокалиемията е рисков фактор).

Наблюдавайте за хипокалиемия и коригирайте при необходимост, преди да включите тази комбинация. Редовно наблюдение чрез клинично състояние, плазмени електролити и ЕКГ.

Използвайте вещества, които не са обременени с недостатъка да предизвикват torsades de pointes при наличие на хипокалиемия.



НСПВС (системен път на въвеждане), включително селективните инхибитори на COX-2, високи дози салицилова киселина (≥ 3 g/ден):

Възможно е намаляване на антихипертоничния ефект на индапамид.

Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Хидратирайте пациента; проследете бъбречната функция в началото на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори):

Риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност, когато лечението с АСЕ-инхибитори започне при наличие на предварително съществуващ недостиг на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

При хипертония, когато предшестващото лечение с диуретици може да е предизвикало недостиг на натрий, трябва да се направи следното:

- или диуретикът да се спре 3 дни преди започване на лечението с АСЕ-инхибитор и при необходимост да се започне отново лечение с хипокалиемичен диуретик;
- или да се дават ниски начални дози от АСЕ-инхибитора и дозите да се повишат постепенно.

При застойна сърдечна недостатъчност - трябва да започнете с много ниска доза на АСЕ-инхибитора, може би дори след намаляване на дозата на едновременно прилагания хипокалиемичен (предизвикващ хипокалиемия) диуретик.

При всички случаи - трябва да се проследява бъбречната функция (плазмен креатинин) през първите седмици на лечението с АСЕ-инхибитор.

Други вещества, предизвикващи хипокалиемия: амфотерицин В (за i.v. приложение), глюкокортикони и минералкортикони (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи перисталтиката лаксативни средства:

повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Трябва да се следи плазмения калий и ако е необходимо - да се коригира. Особено голямо внимание трябва да се обръща в случай на едновременно дигиталисно лечение (със сърдечни гликозиди). Трябва да се използват нестимулиращи лаксативни средства.

Дигиталисови препарати (Сърдечни гликозиди):

хипокалиемията благоприятства токсичните ефекти на сърдечните гликозиди.

Трябва да се следи плазмения калий и ЕКГ и ако е необходимо - лечението трябва да се коригира.

Баклофен:

Повишен антихипертоничен ефект.

Хидратирайте пациента; проследете бъбречната функция в началото на лечението.

Комбинации, изискващи внимание:

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

При някои пациенти рационалните комбинации могат да бъдат от полза, но въпреки това може да настъпи хипокалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) или хиперкалиемия. Трябва да се следи плазменият калий и ЕКГ и ако е необходимо - лечението трябва да се преразгледа.

Метформин:

Повишен риск от лактатна ацидоза, индуцирана от метформин, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и особено с бримкови диуретици. Не използвайте метформин, ако плазменият креатинин надвишава 15 mg/l (135 μ mol/l) за мъже и 12 mg/l (110 μ mol/l) за жени.

Йод-съдържащи контрастни средства:



При наличие на дехидратация, предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йод-съдържащи контрастни средства.

Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на йод-съдържащото контрастно вещество.

Имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невролептици:

повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотензия (адитивен ефект).

Калций (соли):

риск от хиперкалциемия, поради намалено елиминиране на калций с урината.

Циклоспорин, такролимус:

риск от повишаване на плазмения креатинин без промяна на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и/или вода.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение):

намаление на антихипертоничния ефект (задържане на натрий и вода, дължаща се на кортикостероидите).

Свързани с амлодипин:

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното прилагане на калциеви антагонисти, като например амлодипин, при пациенти със склонност към злокачествена хипертермия и при цялостното лечение на злокачествената хипертермия.

Употребата на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и това да доведе до засилване на ефектите на понижаване на кръвното налягане.

Инхибитори на CYP3A4: Едновременната употреба на амлодипин с CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в напреднала възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори: Няма налични данни относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с CYP3A4 индуктори.

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслагват към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертонични свойства.

При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Симвастатин: Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин е довело до 77% повишена експозиция на симвастатин в сравнение със самостоятелно приложение на симвастатин. При пациенти, приемащи амлодипин, дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Предвид ефектите на всяко едно от активните вещества в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето:

Натриксам не се препоръчва по време на бременност.

Натриксам е противопоказан по време на кърмене.

Бременност

Свързани с индапамид

Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър на бременността може да намали майчиния плазмен обем, както и маточноплацентния кръвоток, което може да причини фетоплацентна исхемия и забавяне на растежа. Освен това, се съобщава за редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени след експозиция близо до термина.

Свързани с амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивна токсичност е наблюдавана при високи дози в проучвания върху животни (вж. точка 5.3).

Кърмене

Свързани с индапамид

Индапамид се екскретира с кърмата. Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижаването или дори спирането на отделянето на кърма. Свръхчувствителност към сулфонамидни производни и хипокалиемия могат да се появят.

Свързани с амлодипин

Не е известно дали амлодипин се излъчва в кърмата.

Фертилитет

Свързани с индапамид

Индапамид не влияе върху репродуктивната способност и фертилитета.

Свързани с амлодипин

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Натриксам повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

- Индапамид не влияе върху състоянието на бдителност, но при някои отделни пациенти могат да настъпят различни реакции, свързани с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или при включване на други антихипертензивни средства в лечението. В резултат това, способността за шофиране или работа с машини може да се наруши.
- Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност.



Най-често съобщаваните нежелани реакции при индапамид и амлодипин, прилагани самостоятелно, са сънливост, замайване, главоболие, палпитации, зачервяване с горещи вълни, коремни болки, гадене, оток на глезените, оток и умора.

Таблица със списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани и съобщени по време на лечение с индапамид и амлодипин със съответните честоти: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$); редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$); много редки ($\leq 1/10\ 000$); с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

MedDRA Системо-органични класове	Нежелани реакции	Честота	
		Индапамид	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения	Много редки	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки	Много редки
	Агранулоцитоза	Много редки	-
	Апластична анемия	Много редки	-
	Хемолитична анемия	Много редки	-
Нарушения на имунната система	Алергични реакции	-	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Чести В рамките на клиничните проучвания, хипокалиемия (плазмен калий $< 3,4$ mmol/l) е наблюдавана при 10 % от пациентите и $< 3,2$ mmol/l при 4 % от пациентите след 4 до 6 седмици на лечение. След 12 седмици от лечението, средното намаляване на плазмения калий е било 0,23 mmol/l. (вж. точка 4.4).	-
	Хипергликемия	-	Много редки
	Хиперкалциемия	Много редки	-
	Хипонатриемия с хиповолемиа*	С неизвестна честота	-
Психични нарушения	Безсъние	-	Нечести
	Промени в настроението (включително тревожност)	-	Нечести
	Депресия	-	Нечести
	Обърканост	-	Редки
Нарушения на нервната система	Сънливост	-	Чести (особено в началото на лечението)
	Замайване	-	Чести (особено в началото на лечението)



	Главоболие	Редки	Чести (особено в началото на лечението)
	Тремор	-	Нечести
	Дисгеузия	-	Нечести
	Синкоп	С неизвестна честота	Нечести
	Хипоестезии	-	Нечести
	Парестезии	Редки	Нечести
	Световъртеж	Редки	-
	Хипертонус	-	Много редки
	Периферната невропатия	-	Много редки
Нарушения на очите	Зрителни смущения (включително диплопия)	-	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	-	Чести
	Миокарден инфаркт	-	Много редки
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
	Torsades de pointes (потенциално фатални)	С неизвестна честота (вж. точка 4.4 и 4.5)	-
Съдови нарушения	Зачервяване		Чести
	Хипотония	Много редки	Нечести
	Васкулит	-	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	-	Нечести
	Ринит	-	Нечести
	Кашлица	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	-	Чести
	Гадене	Редки	Чести
	Повръщане	Нечести	Нечести
	Диспепсия	-	Нечести
	Променени навици на червата (включително диария и запек)	-	Нечести
	Сухота в устата	Редки	Нечести
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Гастрит	-	Много редки
	Гингивална хиперплазия	-	Много редки
	Запек	Редки	Нечести
	Хепато-билиарни нарушения:	Хепатит	С неизвестна честота
Жълтеница		-	Много редки
Повишени чернодробни ензими		С неизвестна честота	Много редки**
Аномална чернодробна функция		Много редки	-



	Възможност за начало на чернодробна енцефалопатия в случай на намалени чернодробни функции	С неизвестна честота (вж. точка 4.3 и 4.4)	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Макулопапулозни обриви	Чести	-
	Пурпура	Нечести	Нечести
	Алопеция	-	Нечести
	Промени в цвета на кожата	-	Нечести
	Хиперхидроза	-	Нечести
	Пруритус	-	Нечести
	Обрив	-	Нечести
	Екзантема	-	Нечести
	Ангионевротичен оток	Много редки	Много редки
	Уртикария	Много редки	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	Много редки	-
	Синдром на Steven Johnson	Много редки	Много редки
	Мултиформен еритем	-	Много редки
	Ексфолиативен дерматит	-	Много редки
	Оток на Quincke	-	Много редки
Фоточувствителност	Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4).	Много редки	
Възможно влошаване на предварително съществуващ дисеминиран лупус еритематодес	С неизвестна честота	-	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на глезените	-	Чести
	Артралгия	-	Нечести
	Миалгия	-	Нечести
	Мускулни крампи	-	Нечести
	Болки в гърба	-	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения	-	Нечести
	Никтурия	-	Нечести
	По-често уриниране	-	Нечести
	Бъбречна недостатъчност	Много редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	-	Нечести
	Гинекомастия	-	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	-	Чести
	Умора	Редки	Чести
	Гръдна болка	-	Нечести
	Астения	-	Нечести
	Болка	-	Нечести



	Физическо неразположение	-	Нечести
Изследвания	Повишаване на телесното тегло	-	Нечести
	Понижаване на телесното тегло	-	Нечести
	Удължен QT интервал в електрокардиограмата	С неизвестна честота (вж. точка 4.4 и 4.5)	-
	Повишаване на кръвната глюкозата и пикочната киселина в кръвта по време на лечение.	С неизвестна честота Уместността на тези диуретици при пациенти с подагра или диабет трябва да бъде подложена на много стриктна преценка	-

* причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект не са големи.

** предимно съответстващи на холестаза

Съобщени са изключително редки случаи на екстрапирамидален синдром при амлодипин.

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма информация относно предозиране на Натриксам при хора.

Относно индапамид:

Установено е, че индапамид не предизвиква токсични действия при дози до 40 mg, т.е. 27 пъти повече от терапевтичната доза.

Признаците на остро отравяне предимно се проявяват под формата на водно/електролитни нарушения (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично, възможностите са гадене, повръщане, хипотония, крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олигоурия, дори до степен на анурия (поради хиповолемията).

Началните мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на поетите вещества със стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

Относно амлодипин:

За амлодипин опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шоково състояние и шок, включително с фатален изход.

Лечение

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и насочване на вниманието към циркулаторния обем и диурезата.



Въвеждането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калциев глюконат може да окаже благоприятен ефект за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали. В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: калциеви антагонисти и диуретици, АТС код: C08GA02

Механизъм на действие

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично близък до тиазидните диуретици, който действа чрез инхибиране на реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Това повишава екскрецията на натрий и хлориди с урината, а в по-малка степен – екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и осъществява своето антихипертонично действие.

Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертоничното действие на амлодипин се дължи на пряк релаксантен ефект върху съдовата гладка мускулатура.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания от Фаза II и III, използващи монотерапия с индапамид, са демонстрирали антихипертоничен ефект с продължителност от 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичните ефекти са минимални по сила.

Антихипертоничното действие на индапамид е свързано с подобряването на артериалния комплайанс и с намаляването на артериоларното и общото периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Тиазидните диуретици и техните производни достигат плато на терапевтичния си ефект след определена доза, но техните нежелани реакции продължават да се повишават. Тази доза не би трябвало да се надвишава, ако лечението е неефективно.

Освен това, доказано е, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония индапамид:

- не оказва ефект върху липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- не оказва ефект върху въглехидратния метаболизъм, включително и при хипертоници с диабет.

При пациенти с хипертония еднократния дневен прием осигурява клинично сигнификантна редуция на кръвното налягане и в хоризонтално, и в право положение през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин. Амлодипин не се свързва с неблагоприятни метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Клинична ефикасност и безопасност



Натриксам не е проучван за заболяемост и смъртност.

В случая с амлодипин е проведено рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболяемост и смъртност, наречено антихипертонично и понижаващо липидите лечение за профилактика на сърдечен удар (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) за сравняване на нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или lisinopril (лизиноприл) 10-40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) като лечения от първа линия спрямо тиазиден диуретик - хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Рандомизирани са били общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни и са били проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включващ: предшестващ миокарден инфаркт или мозъчен удар (> 6 месеца преди включване в проучването) или документация за друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (общо 51,5%), захарен диабет от тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене към момента на проучването (21,9%).

Първичният критерий за крайна оценка е бил съставна величина от фатална коронарна болест на сърцето и не-фатален миокарден инфаркт. Не е установено наличие на статистически значима разлика по отношение на първичния критерий за крайна оценка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: съотношението на риска (RR) е било 0,98 95% ДИ (0,90-1,07) $p=0,65$. Сред вторичните критерии за крайна оценка се установява, че статистически значимо по-висока е била честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставния комбиниран сърдечносъдов критерий за крайна оценка) в групата на амлодипин, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, при съотношение на риска (RR) от 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] $p<0,001$). Не е установено наличие на статистически значима разлика по отношение на първичния критерий за крайна оценка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: съотношението на риска (RR) е било 0,96 95% ДИ (0,89-1,02) $p=0,20$.

Педиатрична популация

Липсват данни относно Натриксам при деца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Натриксам във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното прилагане на индапамид и амлодипин не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение със самостоятелното им прилагане.

Индапамид:

Индапамид 1,5 mg се предлага в дозова форма с удължено освобождаване на базата на матриксна система, в която активното вещество е диспергирано в поддържаща структура, което позволява устойчиво освобождаване на индапамид.

Абсорбция:

Освобождаваната фракция на индапамид се абсорбира бързо и напълно през стомашно-чревния отдел на храносмилателния тракт.

Храненето леко повишава бързината на абсорбция, но не влияе върху количеството на абсорбирано активно вещество.

Максимални серумни нива след еднократна доза се достигат около 12 часа след поглъщане, при многократно приложение вариациите на серумните нива между 2 прилагания намаляват. Съществува индивидуална вариабилност.

Разпределение:



Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%.
Времето на полуелиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа).
Стационарно състояние се достигат след 7 дни.
Многократното въвеждане не води до кумулация.

Елиминиране:

Елиминирането е главно с урината (70 % от дозата) и фекалиите (22 %) под формата на неактивни метаболити.

Високорискови индивиди:

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Амлодипин:

Амлодипин се предлага като дозова форма с бързо освобождаване.

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини:

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови кръвни нива между 6 и 12 часа след приема. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Системната бионаличност на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Крайният елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити с 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Употреба при чернодробно увреждане

Налични са силно ограничени клинични данни относно приемането на амлодипин от пациенти с нарушена чернодробна функция. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин в резултат на удължения полу-живот и повишаването на AUC с около 40-60%.

Употреба при хора в напреднала възраст

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при лица в напреднала възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в напреднала възраст. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакваното за проучваната възрастова група пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Натриксам не е бил проучван в неклинични проучвания.

Индапамид:

Най-високите дози въведени перорално при различни видове животни (40 до 8000 пъти по-големи от терапевтичната доза) показват засилване на диуретичните ефекти на индапамид. Главните симптоми на отравяне в проучвания за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално въведен индапамид са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените изпитвания.

Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Амлодипин:

Репродуктивна токсичност:



Проучвания върху репродуктивността при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефекти върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди оплождане) в дози над 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максимално препоръчителната за хора доза от 10 mg /m², изчислена на база mg /m²). В друго проучване, в което мъжки плъхове са били третирани с амлодипин безилат за 30 дни в дози, сравними с тези при човека на базата mg/kg, се установява намаляване в плазмата на фоликуло-стимулиращия хормон и на тестостерона, както и намаляване на плътността на спермата и на броя зрели сперматозоиди и сертолиеви клетки..

Карциногенеза, мутагенеза:

Плъхове и мишки, третирани с амлодипин, добавян в храната им в продължение на две години в концентрации, изчислени така, че да осигурят нива на дневната доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не показват признаци на карциногенност. Най-високата доза (при мишки равна, а при плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максималната толерирана доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (E572)

Повидон (E1201)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Царевично нишесте, прежелатинизирано

Филмиращо покритие на таблетките:

Глицерол (E422)

Хипромелоза (E464)

Макрогол 6000

Магнезиев стеарат (E572)

Титанов диоксид (E171)

Сърцевина на таблетката:

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (E572)

Повидон (E1201)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)



Царевично нишесте, прежелатинизирано

Филмиращо покритие на таблетките:

Глицерол (E422)

Хипромелоза (E464)

Червен железен оксид (E172)

Макрогол 6000

Магнезиев стеарат (E572)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери (PVC/алуминий): да се съхраняват под 30°C.

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE): Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминий блистери:

1x15 (15) таблетки, 2x15 (30) таблетки, 4x15 (60) таблетки, 6x15 (90) таблетки.

Бутилки от полиетилен с висока плътност, снабдени с капачка на винт от полипропилен, със защита от отваряне:

1x100 (100) таблетки, 5x100 (500) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex – Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: <ДД месец ГГГГ г>.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ДД/ММ/ГГГГ}>

