

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Natrixam 1,5 mg / 5 mg tablety s řízeným uvolňováním
Natrixam 1,5 mg / 10 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ


Jedna tableta obsahuje 1,5 mg indapamidu a 5 mg amlodipinu, odpovídající 6,935 mg amlodipin-besilátu.
Jedna tableta obsahuje 1,5 mg indapamidu a 10 mg amlodipinu, odpovídající 13,87 mg amlodipin-besilátu.


Pomocná látka se známým účinkem: 104,5 mg monohydrát laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Bílá, kulatá, potahovaná dvouvrstvá tableta s řízeným uvolňováním o průměru 9 mm s vyraženým  na jedné straně.

Růžová, kulatá, potahovaná dvouvrstvá tableta s řízeným uvolňováním o průměru 9 mm s vyraženým  na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Natrixam je indikován jako substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již léčeni indapamidem a amlodipinem, podávanými současně v téže dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tableta denně v jedné dávce, nejlépe ráno, tablety se polykají celé, nežvýkají se a zapíjejí vodou.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Natrixam u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Údaje nejsou k dispozici.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4)

U závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba kontraindikována.

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není potřeba úprava dávkování.

Starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)

Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Natrixam v závislosti na funkci ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4)

U těžké poruchy funkce jater je léčba kontraindikována.

Režim dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebyl stanoven, proto by dávka měla být volena s opatrností a léčba by měla být zahajována dávkou na dolní hranici dávkového rozmezí (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo jiné sulfonamidy, na deriváty dihydropyridinů nebo na kterékoli pomocné látky uvedené v bodě 6.1
- závažné renální selhání (clearance kreatininu pod 30 ml/min)
- hepatální encefalopatie nebo závažné poškození jaterních funkcí
- hypokalemie
- závažná hypotenze
- šok (včetně kardiogenního šoku)
- obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty)
- hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Hepatální encefalopatie:

V případě poškození jaterních funkcí mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit, zejména při poruše rovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii, která může vyvolat jaterní kóma. V takovém případě je třeba podávání přípravku Natrixam okamžitě přerušit kvůli přítomnosti indapamidu.

Fotosenzitivita:

U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovně zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

Opatření pro použití

Hypertenzní krize:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Rovnováha vody a elektrolytů:

- **Hladiny sodíku:**

Plazmatickou hladinu sodíku je nutné stanovit ještě před zahájením léčby, a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatický, a proto je nutné pravidelné sledování. Toto sledování musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9). Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý.

- **Hladiny draslíku:**

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, tj. u starších nebo podvyživených jedinců a/nebo jedinců, kteří užívají současně více léků, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, pacientů s ischemickou chorobou srdeční a pacientů se

srdečním selháním. V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.

Pacienti s dlouhým QT intervalem jsou též rizikováni, bez ohledu na to, jestli je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji závažných poruch rytmu, zvláště torsades de pointes, které mohou být fatální.

U všech uvedených případů je nutné časté sledování plazmatických hladin draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku by mělo být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby. Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčičku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

- **Plazmatické hladiny hořčičku:**

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčičku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

- **Hladiny vápníku:**

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nediagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

Glykemie:

Kvůli přítomnosti indapamidu je nutné sledování glykemie u diabetiků, zejména v přítomnosti hypokalemie.

Srdeční selhání:

Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byl ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo. Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu by měly být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, neboť u nich může být zvýšené riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

Renální funkce:

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo jen minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l u dospělých osob).

U starších pacientů musí být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. To může vést ke zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné důsledky pro pacienty s normální renální funkcí, může dále zhoršit již existující renální poškození.

Amlodipin může být užit u pacientů s poškozením funkce ledvin v normálních dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nejsou ve vzájemném vztahu se stupněm poškození funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Účinek kombinovaného přípravku Natixam nebyl testován u poškození funkce ledvin. Při poškození funkce ledvin by dávky přípravku Natixam měly respektovat dávkování individuálně podávaných složek.

Kyselina močová:

Kvůli přítomnosti indapamidu mohou pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

Funkce jater:

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC (plocha pod křivkou) jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Proto je u těchto pacientů třeba začít podávat amlodipin v nižší dávce a opatrnosti je třeba jak v počáteční léčbě, tak při zvyšování dávky.

Účinek kombinovaného přípravku Natrixam nebyl při hepatální dysfunkci testován. S ohledem na účinek indapamidu a amlodipinu je Natrixam kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením jater a u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater je zapotřebí opatrnosti.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Sportovci

Sportovci by měl vzít v úvahu, že tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Natrixam podle funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

Pomocné látky:

Přípravek Natrixam by neměl být podáván pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

Hladina sodíku

Natrixam obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s indapamidem:

Kombinace, které nejsou doporučovány:

Lithium

Zvýšené plazmatické hladiny lithia s projevy předávkování jako při dietě bez obsahu soli (snížené vylučování lithia močí). Nicméně pokud je použití diuretik nezbytné, je zapotřebí pečlivé sledování plazmatické hladiny lithia a úprava dávky.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Léky vyvolávající torsades de pointes, jako jsou například:

- antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium),
- některá antipsychotika:

fenotiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin),

benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),

butyrofenony (např. droperidol, haloperidol),

jiná antipsychotika (např. pimozid),

jiné látky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin,

sparfloxacin, moxifloxacin, i.v. vincamin, methadon, astemizol, terfenadin).

Zvýšené riziko ventrikulárních arytmií, zejména *torsades de pointes* (hypokalemie je rizikový faktor).

Před zahájením léčby touto kombinací je třeba zkontrolovat hypokalemii a v případě potřeby ji korigovat.

Nutné je klinické monitorování, monitorování plazmatické hladiny elektrolytů a EKG.

V přítomnosti hypokalemie se mají používat látky, které nejsou znevýhodněny vyvoláváním torsades de pointes.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (systémově podávaná) včetně selektivních inhibitorů COX-2 a kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách (≥ 3 g/den)

Možné snížení antihypertenzního účinku indapamidu.

Riziko akutního renálního selhání u dehydrovaných pacientů (snížení glomerulární filtrace). Při zahájení léčby je nutno pacienta hydratovat a monitorovat renální funkci.

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE):

Riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního renálního selhání při zahájení léčby ACE inhibitory v přítomnosti existující deplece sodíku (zejména u pacientů se stenózou renální arterie).

Při hypertenzi, v případě, že předchozí diuretická léčba mohla zapříčinit depleci sodíku, je nezbytné:

- buď vysadit diuretikum 3 dny před zahájením léčby ACE inhibitorem a znovu nasadit hypokalemické diuretikum, je-li to nutné;
- nebo nasadit nízké iniciační dávky ACE inhibitoru a postupně dávku navyšovat.

U měštnavého srdečního selhání se mají nasadit velmi nízké dávky inhibitoru ACE, možná po snížení dávky souběžně užívaného hypokalemického diuretika.

Ve všech případech je třeba monitorovat renální funkci (plazmatickou hladinu kreatininu) během prvních týdnů léčby ACE inhibitorem.

Jiné léky vyvolávající hypokalemii: amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa:

Zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek).

Sledování nízkých hladin draslíku a korekce v případě potřeby. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při léčbě srdečními glykosidy. Měla by se používat nestimulační laxativa.

Srdeční glykosidy (digoxin):

Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu.

V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčiku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Baklofen:

Zvýšení antihypertenzního účinku.

Při zahájení léčby je nutno pacienta hydratovat a monitorovat renální funkci.

Alopurinol:

Současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na alopurinol.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

Kalium-šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):

Ačkoliv rozumné kombinace jsou u některých pacientů užitečné, přesto může dojít k hypokalemii nebo hyperkalemii (zejména u pacientů s renálním selháním nebo diabetem). Je třeba monitorovat plazmatické hladiny draslíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Metformin:

Zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možnou funkční renální insuficiencí v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 mol/l) u mužů a 12 mg/l (110 mol/l) u žen.

Jodované kontrastní látky:

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek.

Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.

Antidepresiva imipraminového typu, neuroleptika:

Zvýšení antihypertenzního účinku a rizika ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

Vápník (solí vápníku):

Riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus:

Riziko zvýšených hladin kreatininu bez změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání):

Snížení antihypertenzního účinku (retence vody a solí vyvolaná kortikosteroidy).

Související s amlodipinem:

Dantrolen (infuze): U zvířat byla po podání verapamilu a dandrolenu i.v. pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučováno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

Inhibitory CYP3A4: Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erytromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinický projev těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších pacientů. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky.

U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Induktory CYP3A4: Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Vliv amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinky amlodipinu na snížení krevního tlaku zvyšují účinky na snížení krevního tlaku dalších léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

Ve studiích klinických interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

Takrolimus: Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

mTOR inhibitory (Mechanistic Target of Rapamycin): mTOR inhibitory, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném užívání mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici mTOR inhibitorů.

Cyklosporin: Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování

hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin: Společné podání mnohonásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % nárůstu v expozici simvastatinu ve srovnání se simvastatinem podávaným samostatně. Omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek tohoto kombinovaného léčivého přípravku na těhotenství a kojení: Přípravek Natrixam není doporučován během těhotenství. Přípravek Natrixam se nedoporučuje během kojení.

Těhotenství

Související s indapamidem

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení lidského plodu působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní perfuzi u matky, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu. Dále byly zaznamenány vzácné případy hypoglykemie a trombocytopenie u novorozenců po vystavení působení thiazidů krátce před termínem porodu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Související s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

Kojení

Související s indapamidem

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může nastat přecitlivělost na léky odvozená od sulfonamidu a hypokalemie. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla spojována během kojení se snížením nebo dokonce s potlačením kojení.

Související s amlodipinem

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Fertilita

Související s indapamidem

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

Související s amlodipinem

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje týkající se potenciálního účinku amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na plodnost samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Natrixam má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje:

- Indapamid nemá vliv na soustředění, ale u některých pacientů může vzniknout individuální reakce způsobená poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.
Z toho důvodu může být snížena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.
- Amlodipin může mít zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jejich schopnost reagovat zhoršena. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky indapamidu a amlodipinu podávaných samostatně jsou hypokalemie, somnolence, závratě, bolest hlavy, zhoršení zraku, diplopie, palpitace, zrudnutí, dyspnoe, bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změny ve vyprazdňování střeva, průjem, zácpa, makulopapulární vyrážka, otok kotníků, svalové křeče, edém, únava a astenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Během léčby indapamidem a amlodipinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky a jsou řazeny podle následující frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $\leq 1/1,000$); velmi vzácné ($\leq 1/10,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Indapamid	Amlodipin
Infekce a infestace	Rinitida	-	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Agranulocytóza	Velmi vzácné	-
	Aplastická anemie	Velmi vzácné	-
	Hemolytická anemie	Velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	-	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	Časté	-
	Hyponatremie s hypovolemii*	Méně časté	-
	Hypochloremie	Vzácné	-
	Hypomagnezemie	Vzácné	-
	Hyperglykemie	-	Velmi vzácné
	Hyperkalcemie	Velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	-	Méně časté
	Změny nálad (včetně úzkosti)	-	Méně časté
	Deprese	-	Méně časté
	Stav zmatenosti	-	Vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence	-	Časté (zejména na začátku léčby)
	Závratě	-	Časté (zejména na začátku léčby)
	Bolest hlavy	Vzácné	Časté (zejména na začátku léčby)
	Třes	-	Méně časté
	Dysgeuzie	-	Méně časté

	Synkopa	Není známo	Méně časté
	Hypoestezie	-	Méně časté
	Parestezie	Vzácné	Méně časté
	Hypertonie	-	Velmi vzácné
	Periferní neuropatie	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom)	-	Není známo
	Možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	Není známo (viz body 4.3 a 4.4)	-
Poruchy oka	Zhoršení zraku	Není známo	Časté
	Diplopie	-	Časté
	Myopie	Není známo	-
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	Není známo	-
	Choroidální efuze	Není známo	-
	Rozmazané vidění	Není známo	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	-	Méně časté
	Vertigo	Vzácné	-
Srdeční poruchy	Palpitace	-	Časté
	Infarkt myokardu	-	Velmi vzácné
	Arythmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)	Velmi vzácné	Méně časté
	Torsade de pointes (potenciálně fatální)	Není známo (viz body 4.4 a 4.5)	-
Cévní poruchy	Zrudnutí		Časté
	Hypotenze	Velmi vzácné	Méně časté
	Vaskulitida	-	Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	-	Časté
	Kašel	-	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	-	Časté
	Nauzea	Vzácné	Časté
	Zvracení	Méně časté	Méně časté
	Dyspepsie	-	Časté
	Změny ve vyprazdňování střeva	-	Časté
	Sucho v ústech	Vzácné	Méně časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	-	Velmi vzácné
	Gingivální hyperplazie	-	Velmi vzácné
	Průjem	-	Časté
Zácpa	Vzácné	Časté	
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida	Není známo	Velmi vzácné
	Žloutenka	-	Velmi vzácné
	Abnormální hepatální funkce	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Makulopapulární vyrážka	Časté	-
	Purpura	Méně časté	Méně časté
	Alopecie	-	Méně časté
	Změna zbarvení kůže	-	Méně časté
	Hyperhidróza	-	Méně časté

	Pruritus	-	Méně časté
	Vyrážka	-	Méně časté
	Exantém	-	Méně časté
	Angioedém	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Kopřivka	Velmi vzácné	Méně časté
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné	Není známo
	Stevens-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	-	Velmi vzácné
	Exfoliativní dermatitida	-	Velmi vzácné
	Quinckeho edém	-	Velmi vzácné
	Fotosenzitivita	Byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz body 4.4).	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otok kotníků	-	Časté
	Artralgie	-	Méně časté
	Myalgie	Není známo	Méně časté
	Svalové křeče	Není známo	Méně časté
	Svalová slabost	Není známo	-
	Rhabdomyolýza	Není známo	-
	Bolest v zádech	-	Méně časté
	Možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematoses	Není známo	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení	-	Méně časté
	Noční močení	-	Méně časté
	Polakisurie	-	Méně časté
	Renální selhání	Velmi vzácné	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	-	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	-	Velmi časté
	Únava	Vzácné	Časté
	Bolest na hrudi	-	Méně časté
	Astenie	-	Časté
	Bolest	-	Méně časté
	Malátnost	-	Méně časté
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost	-	Méně časté
	Snížená tělesná hmotnost	-	Méně časté
	EKG: prodloužený interval QT	Není známo (viz body 4.4 a 4.5)	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	Není známo Vhodnost podávání těchto diuretik musí být velmi pečlivě posouzena u pacientů s dnou nebo diabetem	-

	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	Není známo Vhodnost podávání těchto diuretik musí být velmi pečlivě posouzena u pacientů s dnou nebo diabetem	-
	Zvýšená hladina jaterních enzymů	Není známo	Velmi vzácné**

* zodpovědná za dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a závažnost tohoto účinku je nízká.

** většinou odpovídající cholestáze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávacích 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Informace o předávkování přípravkem Natrixam u lidí nejsou k dispozici.

Indapamid:

Příznaky

Bylo zjištěno, že indapamid není toxický až do 40 mg, tj. 27násobku terapeutické dávky.

Projevy akutní otravy zejména zahrnují poruchy rovnováhy vody a elektrolytů (hyponatremie, hypokalemie).

Klinicky se může projevit nauzea, zvracení, hypotenze, křeče, vertigo, ospalost, zmatenost, polyurie nebo oligurie, která může progredovat až k anurii (následkem hypovolemie).

Léčba

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požití látky (látek) výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení až do návratu k normálnímu stavu.

Amlodipin:

Zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí jsou omezené.

Příznaky

Dostupné údaje ukazují, že silné předávkování může způsobit rozsáhlou periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně déle trvající systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud není jejich aplikace kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně glukonát vápenatý.

V některých případech může být prospěšné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza pravděpodobně nemá při předávkování význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory kalciových kanálů a diuretika, ATC kód: C08GA02

Mechanismus účinku:

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, který inhibuje reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzní účinek.

Amlodipin je inhibítozem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny.

Farmakodynamické účinky:

Studie fáze II a III, užívající indapamid v monoterapii, prokázaly antihypertenzní účinek trvající po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje v dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti již minimální.

Antihypertenzní účinek souvisí se zlepšením arteriální compliance a se snížením arteriolární a celkové periferní rezistence.

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, dosáhne rovnovážného stavu, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Je-li léčba neúčinná, dávka by neměla být zvyšována.

U hypertoniků bylo při krátkodobém, středně - a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

- neovlivňuje metabolismus lipidů: triglyceridy, LDL- a HDL-cholesterol,
- neovlivňuje glycidový metabolismus, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

U pacientů s hypertenzí při dávkování amlodipinu jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Farmakologický účinek amlodipinu nastupuje pomalu a nezpůsobuje proto akutní hypotenzi.

Během léčby amlodipinem nebyly pozorovány žádné nežádoucí metabolické účinky nebo změny plazmatických hladin lipidů a je vhodný pro pacienty s astmatem, diabetem a dnou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vliv přípravku Natrixam na morbiditu a mortalitu nebyl studován.

V případě amlodipinu byla provedena randomizovaná, dvojitě slepá studie morbidity a mortality nazvaná Studie antihypertenzní a hypolipidemické léčby k prevenci srdečního záchvatu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) k porovnání novějších léků: amlodipinu 2,5-10 mg/d (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/d (inhibitor ACE) v léčbě první volby s thiazidovým diuretikem chlorthalidonem 12,5-25 mg/d u mírné až středně těžké hypertenze.

Randomizováno bylo celkem 33 357 hypertoniků ve věku 55 a více let, kteří byli sledováni průměrně 4,9 roku. Pacienti měli nejméně jeden další rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční včetně: předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (> 6 měsíců před zařazením) nebo zdokumentované jiné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikovaná elektrokardiogramem nebo echokardiografem (20,9 %), aktuální kouření (21,9 %).

Primárním hodnotícím parametrem byl souhrn fatální ischemické choroby srdeční a nefatálního infarktu myokardu. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v primárním hodnotícím parametru mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlorthalidonu: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p=0,65). Ze sekundárních parametrů byl výskyt srdečního selhání (součást sdruženého kardiovaskulárního hodnotícího parametru) signifikantně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlorthalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Léčba amlodipinem a léčba chlorthalidonem se však signifikantně nelišily v celkové mortalitě. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Pediatrická populace

Údaje o použití přípravku Natrixam u dětí nejsou k dispozici.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Natrixam u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Současné podávání indapamidu a amlodipinu neovlivňuje jejich farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s jejich odděleným podáváním.

Indapamid:

Indapamid 1,5 mg je dodáván ve formě s prodlouženým uvolňováním prostřednictvím matricového systému, v němž je léčivá látka dispergována za podpory umožňující postupné uvolňování indapamidu.

Absorpce:

Uvolněná frakce indapamidu je rychle a zcela absorbována z trávicího traktu. Jídlo mírně zvyšuje rychlost absorpce, ale nemá vliv na množství vstřebené léčivé látky.

Maximální plazmatické koncentrace po jedné dávce je dosaženo přibližně za 12 hodin po perorálním podání, opakované podávání snižuje rozdíly v sérových hladinách mezi 2 dávkami. Existuje určitá intra-individuální variabilita.

Distribuce:

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

Eliminační poločas je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin).

Ustáleného stavu je dosaženo po 7 dnech.

Opakované podávání nevede ke kumulaci.

Eliminace:

Indapamid se vylučuje převážně ledvinami (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

Vysoce rizikovní pacienti:

U pacientů s renálním selháním se farmakokinetické parametry nemění.

Amlodipin:

Amlodipin je dodáván v dávce s okamžitým uvolňováním.

Absorpce, distribuce, vazba na proteiny krevní plazmy:

Po perorální aplikaci terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6 -12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64 až 80%. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. In vitro studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5%.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

Biotransformace/eliminace:

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je téměř úplně metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, z čehož je 10% amlodipinu v nezměněné formě a 60% metabolitů, které se vyloučí močí.

Použití u poruchy funkce jater:

Existují jen velmi omezené klinické údaje o podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k delšímu poločasu a zvýšení AUC o přibližně 40 – 60 %.

Použití u starších pacientů:

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná. Clearance amlodipinu se snižuje, a tím u starších pacientů dochází ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu. Podle očekávání došlo u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Natrixam nebyl studován v neklinických studiích.

Indapamid:

Nejvyšší dávky podávané perorálně různým zvířecím druhům (40 až 8000 násobky terapeutické dávky) ukázaly zhoršení diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy během studií akutní toxicity s indapamidem podávaným intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely s farmakologickým účinkem indapamidu, např. bradypnoe a periferní vazodilatace.

Indapamid byl kontrolován ohledně mutagenních a karcinogenních vlastností s negativním výsledkem. Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný embryotoxický nebo teratogenní účinek u potkanů, myši a králíků.

K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

Amlodipin:

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opoždění data porodu, prodloužení porodu a snížené přežívání mláďat při dávce asi 50x vyšší, než je maximální doporučená dávka u lidí vztažená na mg/kg.

Poškození fertility

Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztažené na mg/m²). V další studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, stejně tak i snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze/mutogeneze

Potkání a myši léčené amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny ve výši 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den neukázaly známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztažené na mg/2) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale ne u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky na geny nebo chromozomy, které by souvisely s léčbou.

*na základě hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hypromelosa (E464)

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát (E572)

Povidon (E1201)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Mikrokrytalická celuloza (E460)

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Potahová vrstva tablety:

Glycerol (E422)

Hypromelosa (E464)

Makrogol 6000

Magnesium-stearát (E572)

Oxid titaničitý (E171)

Jádro tablety:

Hypromelosa (E464)

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát (E572)

Povidon (E1201)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Mikrokrytalická celuloza (E460)

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Potahová vrstva tablety:

Glycerol (E422)

Hypromelosa (E464)

Červený oxid železitý (E172)

Makrogol 6000

Magnesium-stearát (E572)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (PVC/Al):

1 x 15 (15) tablet, 2 x 15 (30) tablet, 4 x 15 (60) tablet, 6 x 15 (90) tablet

HDPE lahvička vybavená šroubovacím pojistným PP uzávěrem:

1 x 100 (100) tablet, 5 x 100 (500) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex - Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Natrixam 1,5 mg / 5 mg tablety s řízeným uvolňováním: 58/425/13-C

Natrixam 1,5 mg / 10 mg tablety s řízeným uvolňováním: 58/426/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 10. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 6. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 7. 2022