

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NATRIXAM 1,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
NATRIXAM 1,5 mg/10 mg tablety s riadeným uvoľňovaním


2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE


Jedna tableta obsahuje 1,5 mg indapamidu a 6,935 mg amlodipínium-bezylátu, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu. Jedna tableta obsahuje 1,5 mg indapamidu a 13,87 mg amlodipínium-bezylátu, čo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Pomocná látka so známym účinkom: 104,5 mg monohydrátu laktózy
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Biela okrúhla filmom obalená dvojvrstvová tableta s riadeným uvoľňovaním, s priemerom 9 mm s vyrytým  na jednej strane.

Ružová okrúhla filmom obalená dvojvrstvová tableta s riadeným uvoľňovaním, s priemerom 9 mm s vyrytým  na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

NATRIXAM je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie u pacientov, ktorí sú už kontrolovaní indapamidom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna tableta denne ako jednotlivá dávka, prednostne užitá ráno, prehltnutá vcelku s vodou a nežuvaná.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatočná liečba.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa titrovať s jednotlivými zložkami.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť NATRIXAMU u detí a dospelých neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4)

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) je liečba

kontraindikovaná.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Staršie osoby (pozri časti 4.4 a 5.2)

Staršie osoby môžu byť liečené NATRIXAMOM podľa funkcie obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4)

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene je liečba kontraindikovaná.

Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene neboli stanovené, a preto má byť výber dávky opatrný a má sa začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivá, na iné sulfónamidy, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažné zlyhanie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min)
- hepatálna encefalopatia alebo ťažká porucha funkcie pečene
- hypokaliémia
- závažná hypotenzia
- šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)
- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prípade elektrolytickej nerovnováhy, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže prechádzať do hepatálnej kómy. V takomto prípade sa vzhľadom na prítomnosť indapamidu musí podávanie NATRIXAMU okamžite ukončiť.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových a tiazidom príbuzných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak je opätovné podávanie diuretik považované za nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponované časti pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Opatrenia pri užívaní

Hypertenzná kríza:

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu v prípade hypertenznej krízy neboli stanovené.

Vodná a elektrolytická rovnováha

- Sodík v plazme

Hodnota sa musí skontrolovať pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch. Pokles plazmatických hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, a preto je potrebné pravidelné sledovanie. Starší a cirhotickí pacienti majú byť sledovaní častejšie (pozri časti 4.8 a 4.9).

Každá diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými následkami.

Hyponatriémia s hypovolémiou môže spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Spolu so stratou

chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

- **Draslík v plazme:**

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku vzniku hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) sa musí zabrániť u niektorých vysoko rizikových skupín pacientov, ako sú starší pacienti, podvyživené osoby a/alebo pacienti užívajúci viac liekov súbežne, cirhotickí pacienti s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so srdcovým zlyhávaním. V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu náprstníkových glykozidov a riziko vzniku arytmií.

Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, ako aj bradykardia, pôsobí ako faktor, ktorý podporuje vznik závažných arytmií, obzvlášť *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch je potrebné častejšie sledovanie hladín draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby.

Ak sa diagnostikuje hypokaliémia, vyžaduje sa ich úprava. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčika v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčík upravený.

- **Horčík v plazme:**

Je preukázané, že tiazidy a podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčika močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

- **Vápnik v plazme:**

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významná hyperkalcémia môže byť spojená s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade má byť pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok liečba ukončená.

Hladina glukózy v krvi

Vzhľadom na prítomnosť indapamidu je u diabetikov dôležité monitorovanie hladiny glukózy v krvi, najmä ak je prítomná hypokaliémia.

Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním (NYHA trieda III a IV) bolo hlásenie výskytu pľúcneho edému častejšie v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine, ktorá dostávala placebo.

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sa majú blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, používať s opatrnosťou, pretože môžu zvýšiť riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Funkcia obličiek

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej alebo len miernej poruche funkcie obličiek (hladiny plazmatického kreatinínu nižšie ako 25 mg/l, t.j. 220 µmol/l u dospelých). U starších pacientov sa má hodnota tejto plazmatickej hladiny kreatinínu upraviť tak, aby zohľadnila vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta.

Hypovolémia, ktorá je výsledkom straty vody a sodíka spôsobenej diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. To môže viesť k zvýšeniu hladín močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá žiadne nežiaduce následky u pacientov s normálnou funkciou obličiek, môže však zhoršiť už existujúcu renálnu insuficienciu.

Amlodipín sa môže používať u pacientov s renálnym zlyhaním v normálnych dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poškodenia funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Účinok kombinácie NATRIXAMU sa neskúšal u pacientov s renálnou dysfunkciou. U pacientov s poškodením funkcie obličiek majú dávky NATRIXAMU rešpektovať dávky jednotlivých zložiek užívaných oddelene.

Kyselina močová

Vzhľadom na prítomnosť indapamidu môže byť zvýšená tendencia k vzniku záchvatov dny u hyperurikemických pacientov.

Funkcia pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je počas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia a je potrebná opatrnosť na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky.

Účinok kombinácie NATRIXAMU sa neskúšal u pacientov s hepatálnou dysfunkciou. Treba vziať do úvahy účinok indapamidu a amlodipínu. NATRIXAM je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene treba postupovať s opatrnosťou.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie príjmu liekov. Ak vnútroočný tlak zostane nekontrolovaný, bude možno potrebné zväziť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamid alebo penicilín.

Športovci

Športovci majú vziať na vedomie, že tento liek obsahuje účinnú látku, ktorá môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

Staršie osoby

Starší pacienti môžu byť liečení NATRIXAMOM v závislosti od funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

NATRIXAM sa nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

Hladina sodíka

Natrixam obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s indapamidom

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Lítium

Zvýšené hodnoty plazmatického lítia so známami predávkovania, ako napríklad pri neslanej diéte (znížené vylučovanie lítia močom). Ak je však použitie diuretika potrebné, vyžaduje sa pozorné monitorovanie plazmatickej koncentrácie lítia a upravenie dávky lieku.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri užívaní

Lieky vyvolávajúce torsades de pointes ako sú okrem iného:

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
 - antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium),
 - niektoré antipsychotiká:
 - fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
 - benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol),
 - iné antipsychotiká (napr. pimozid)
 - iné látky (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, moxifloxacín, vinkamín i.v., metadón, astemizol, terfenadín);
- Zvýšené riziko vzniku ventrikulárnych arytmií, obzvlášť *torsades de pointes* (hypokaliémia je rizikový faktor).

Pred použitím tejto kombinácie vyšetrite, či pacient nemá hypokaliémiu, a ak je to potrebné, upravte hladiny draslíka. Vykonávajte klinické kontroly, kontroly plazmatických elektrolytov a sledujte EKG.

Používajte liečivá, ktoré u pacientov s hypokaliémiou nespôsobujú torsades de pointes.

Nesteroidné antiflogistiká (systémové podanie) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej (≥ 3 g/deň)

Možné zníženie antihypertenzného účinku indapamidu.

Riziko akútneho renálneho zlyhania u dehydratovaných pacientov (znížená glomerulárna filtrácia).

Hydratujte pacienta; na začiatku liečby monitorujte renálne funkcie.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)

Ak sa liečba ACE inhibítorom začne pri súčasne prítomnej deplécii sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie), existuje riziko vzniku náhleho hypotenzie a/alebo akútneho renálneho zlyhania.

Pri hypertenzii, ak predchádzajúca liečba diuretikami spôsobila depléciu sodíka, je potrebné:

- buď vysadiť diuretikum 3 dni pred začatím liečby ACE inhibítorom a v prípade potreby znovu začať podávať hypokaliemizujúce diuretikum,
- alebo podávať nízke počiatkové dávky ACE inhibítora a dávky postupne zvyšovať.

Pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní začnite liečbu veľmi nízkou dávkou ACE inhibítora, ak je to možné, tak po znížení dávky súbežne podávaného hypokaliemizujúceho diuretika.

V každom prípade počas prvých týždňov liečby ACE inhibítorom monitorujte renálnu funkciu (plazmatickú hladinu kreatinínu).

Iné lieky spôsobujúce hypokaliémiu: amfotericín B (i.v.), gluko- a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva

Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok).

Je potrebné monitorovať a prípadne upraviť plazmatickú hladinu draslíka. Musí sa na to myslieť najmä v prípade súbežnej liečby náprstníkovými glykozidmi. Používajte nestimulačné laxatíva.

Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy:

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok.

Hydratujte pacienta; na začiatku liečby monitorujte renálnu funkciu.

Alopurinol

Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy

Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén)

Hoci sú racionálne kombinácie u niektorých pacientov užitočné, vždy sa môže vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov s renálnym zlyhaním alebo diabetom). Má sa monitorovať plazmatická hladina draslíka a EKG, v prípade potreby sa má prehodnotiť liečba.

Metformín

Zvýšené riziko vzniku metformínom indukovanej laktátovej acidózy kvôli existujúcej možnosti funkčného renálneho zlyhania spojeného s diuretikami, obzvlášť so slučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

Jódované kontrastné látky

Pri dehydratácii spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho renálneho zlyhania, obzvlášť pri použití vysokých dávok jódovaných kontrastných látok.

Pred podaním jódovaných zlúčenín je nevyhnutná rehydratácia.

Imipramínu príbuzné antidepresíva, neuroleptiká

Antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Vápnik (soli)

Riziko hyperkalciémie v dôsledku zníženého vylučovania vápnika močom.

Cyklosporín, takrolimus

Riziko zvýšenia plazmatického kreatinínu bez zmeny hladín cirkulujúceho cyklosporínu, a to aj bez deplécie vody/sodíka.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie)

Znížený antihypertenzný účinok (retencia vody/sodíka spôsobená kortikosteroidmi). Súvisiace s

amlodipínom

Dantrolén (infúzia): U zvierat sú po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

CYP3A4 inhibítory: Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy, ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike môže byť viac výrazný u starších pacientov. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom je zvýšené riziko hypotenzie. V prípade podávania amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča podrobné sledovanie pacientov.

CYP3A4 induktory: Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinok amlodipínu znižovať krvný tlak zvyšuje účinky ostatných liekov s antihypertenznými vlastnosťami na znižovanie krvného tlaku.

V klinických interakčných štúdiách nemal amlodipín žiadny vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

Takrolimus: Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Pri podávaní amlodipínu u pacienta liečeného takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi, a ak je to potrebné, úprava dávky takrolimu, s cieľom vyhnúť sa toxicite takrolimu.

Mechanistický cieľ rapamycínových (mTOR) inhibítorov: Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A4. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A4. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.

Cyklosporín: Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo inej populácie, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovalo premenlivé zvyšovanie minimálnej koncentrácie cyklosporínu (v priemerne 0% - 40%). U pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín je potrebné zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, znížiť dávku cyklosporínu.

Simvastatín: Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu 10 mg so simvastatínom 80 mg viedlo k 77% zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek tejto kombinácie liečiv na graviditu a laktáciu: NATRIXAM sa počas gravidity neodporúča. NATRIXAM nie je odporúčaný počas laktácie.

Gravidita

Súvisiace s indapamidom

Údaje o účinku indapamidu u gravidných žien nie sú k dispozícii alebo sú len obmedzené (menej ako 300 ukončených gravidít). Dlhodobé vystavenie účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky ako aj uteroplacentárny tok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu. Okrem toho boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov, ak došlo k expozícii na konci gravidity.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky týkajúce sa reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť podávania amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Dojčenie

Súvisiace s indapamidom

Informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského materského mlieka sú nedostatočné. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na sulfónamidové deriváty a hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť. Indapamid úzko súvisí s tiazidovými diuretikami, ktoré boli spojené so znížením alebo až potlačením vylučovania mlieka počas laktácie.

Súvisiace s amlodipínom

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča sa odhaduje v interkvartilovom rozpätí 3 – 7%, s maximom 15%. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

Fertilita

Súvisiace s indapamidom

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali vplyv na fertilitu u samíc a samcov potkana (pozri časť 5.3). Nepredpokladá sa účinok na fertilitu u ľudí.

Súvisiace s amlodipínom

U niektorých pacientov, liečených blokátormi kalciových kanálov, boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch bol pozorovaný vedľajší účinok na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NATRIXAM má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje:

- Indapamid neovplyvňuje bdelosť, ale v individuálnych prípadoch sa môžu vyskytnúť rôzne reakcie spojené so znížením krvného tlaku, najmä na začiatku liečby alebo po pridaní iného antihypertenzíva. Dôsledkom toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje narušená.
- Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nauzeou, ich schopnosť reagovať môže byť znížená. Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami spojenými s užívaním indapamidu a amlodipínu podávanými samostatne boli hypokaliémia, somnolencia, závrat, bolesť hlavy, zhoršenie zraku, diplopia, palpitácie, sčervenanie, dyspnoe, bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, zmenená činnosť čriev, hnačka, zápcha, makulopapulárna vyrážka, opuch členkov, svalové spazmy, edém, únava a asténia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby indapamidom a amlodipínom s nasledujúcimi frekvenciami: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Indapamid	Amlodipín
Infekcie a nákazy	Rinitída	-	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopénia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Agranulocytóza	Veľmi zriedkavé	-
	Aplastická anémia	Veľmi zriedkavé	-
	Hemolytická anémia	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Časté	-
	Hyperglykémia	-	Veľmi zriedkavé
	Hyperkalcémia	Veľmi zriedkavé	-

	Hyponatriémia s hypovolémiou*	Menej časté	-
	Hypochlorémia	Zriedkavé	-
	Hypomagneziémia	Zriedkavé	-
Psychické poruchy	Nespavosť	-	Menej časté
	Zmenená nálada (vrátane úzkosti)	-	Menej časté
	Depresia	-	Menej časté
	Stav zmätenosti	-	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Somnolencia	-	Časté (najmä na začiatku liečby)
	Závraty	-	Časté (najmä na začiatku liečby)
	Bolesť hlavy	Zriedkavé	Časté (najmä na začiatku liečby)
	Tremor	-	Menej časté
	Dysgeúzia	-	Menej časté
	Synkopa	Neznáme	Menej časté
	Hypestézia	-	Menej časté
	Parestézia	Zriedkavé	Menej časté
	Hypertónia	-	Veľmi zriedkavé
	Periférna neuropatia	-	Veľmi zriedkavé
	Extrapyramídálna porucha (extrapyramídálny syndróm)	-	Neznáme
	Možnosť nástupu hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie	Neznáme (pozri časti 4.3 a 4.4)	-
Poruchy oka	Zhoršenie zraku	Neznáme	Časté
	Diplopia	-	Časté
	Myopia	Neznáme	-
	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	Neznáme	-
	Choroidálna efúzia	Neznáme	-
	Rozmazané videnie	Neznáme	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	-	Menej časté
	Vertigo	Zriedkavé	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	-	Časté
	Infarkt myokardu	-	Veľmi zriedkavé
	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne smrteľné)	Neznáme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-
Poruchy ciev	Sčervenanie	-	Časté
	Hypotenzia	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Vaskulitída	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dýchavičnosť	-	Časté
	Kašeľ	-	Menej časté

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	-	Časté
	Nauzea	Zriedkavé	Časté
	Vracanie	Menej časté	Menej časté
	Dyspepsia	-	Časté
	Zmenená činnosť čriev	-	Časté
	Suchosť v ústach	Zriedkavé	Menej časté
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Gastritída	-	Veľmi zriedkavé
	Hyperplázia d'asien	-	Veľmi zriedkavé
	Hnačka	-	Časté
	Zápcha	Zriedkavé	Časté
	Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída	Neznáme
Žltáčka		-	Veľmi zriedkavé
Abnormálna funkcia pečene		Veľmi zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Makulopapulárna vyrážka	Časté	-
	Purpura	Menej časté	Menej časté
	Alopécia	-	Menej časté
	Zmeny sfarbenia kože	-	Menej časté
	Hyperhidróza	-	Menej časté
	Svrbenie	-	Menej časté
	Vyrážka	-	Menej časté
	Exantém	-	Menej časté
	Angioedém	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Úrtikária	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Toxická epidermálna nekrolýza	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	Stevensov-Johnsonov syndróm	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	-	Veľmi zriedkavé
	Exfoliatívna dermatitída	-	Veľmi zriedkavé
	Quinckeho edém	-	Veľmi zriedkavé
	Fotosenzitivita	Boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.4).	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Opuch členkov	-	Časté
	Artralgia	-	Menej časté
	Myalgia	Neznáme	Menej časté
	Svalové spazmy	Neznáme	Časté
	Svalová slabosť	Neznáme	-
	Rabdomyolýza	Neznáme	-
	Bolesť chrbta	-	Menej časté
	Možné zhoršenie už existujúceho systémového lupusu erythematosus	Neznáme	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Poruchy močenia	-	Menej časté
	Nočné močenie	-	Menej časté
	Polakizúria	-	Menej časté
	Renálne zlyhanie	Veľmi zriedkavé	-

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté	Menej časté
	Gynekomastia	-	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Edém	-	Veľmi časté
	Únava	Zriedkavé	Časté
	Bolesť na hrudníku	-	Menej časté
	Asténia	-	Časté
	Bolesť	-	Menej časté
	Nevoľnosť	-	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená telesná hmotnosť	-	Menej časté
	Znížená telesná hmotnosť	-	Menej časté
	Predĺžený QT interval zistený EKG	Neznáme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-
	Zvýšená hladina glukózy	Neznáme Vhodnosť týchto diuretík musí byť veľmi starostlivo zvážená u pacientov s dnou alebo diabetom	-
	Zvýšená hladina kyseliny močovej	Neznáme Vhodnosť týchto diuretík sa musí veľmi starostlivo zvážiť u pacientov s dnou alebo diabetom	-
	Zvýšené pečeňové enzýmy	Neznáme	Veľmi zriedkavé**

* zodpovedný za dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť

k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

** väčšinou zhodné s cholestázou

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l

pozorovaný u 10 % pacientov a <3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol

priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch

liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 25 %

pacientov a <3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú informácie o predávkovaní NATRIXAMOM u ľudí.

Pre indapamid:

Príznaky

Pri indapamide sa toxické účinky nepozorovali až do dávky 40 mg, t.j. 27-násobok terapeutickú dávku. Príznaky akútnej otravy sa prejavujú hlavne ako narušenie rovnováhy vody/elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia). Z klinických prejavov prichádza do úvahy nauzea, vracanie, hypotenzia, kŕče, závraty, ospalosť, zmätenosť, polyúria alebo oligúria až anúria (v dôsledku hypovolémie).

Liečba

Prvá pomoc spočíva v urýchlenej eliminácii užitej látky (látok) výplachom žalúdka a/alebo podaním živočišneho uhlia s následnou obnovou rovnováhy vody/elektrolytov v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

Pre amlodipín:

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

Príznaky

Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že masívne predávkovanie môže spôsobiť nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu.

Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia po predávkovaní amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a dýchacej činnosti, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu tekutín v obehú a objemu moču.

Podanie vazokonstriktíva môže byť užitočné pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála je vhodné intravenózne podanie kalciumglukonátu.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov bolo dokázané, že užitie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje absorpciu amlodipínu.

Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, je nepravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory kalciového kanála a diuretiká, ATC kód: C08GA02

Mechanizmus účinku

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretik. Indapamid inhibuje re-absorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a pôsobí antihypertenzne.

Amlodipín je inhibitor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké

svaly ciev. Farmakodynamické účinky

Štúdie fázy II a III s indapamidom v monoterapii preukázali antihypertenzný účinok trvajúci 24 hodín. Tento účinok sa dosiahol pri dávkach vyvolávajúcich len mierny diuretický účinok.

Antihypertenzný účinok indapamidu súvisí so zlepšením pružnosti artérií a znížením arteriolárnej a celkovej periférnej rezistencie.

Indapamid redukuje hypertrofiu ľavej komory.

Pri tiazidových a im príbuzných diuretikách dosiahne terapeutický účinok pri istej dávke plató, zatiaľ čo výskyt nežiaducich účinkov naďalej so zvyšovaním dávky stúpa. Dávka sa nemá zvyšovať, ak je liečba neúčinná.

U hypertenzných pacientov bolo z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska taktiež dokázané, že indapamid:

- neinterferuje s metabolizmom lipidov: triglyceridov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neinterferuje s metabolizmom karbohydrátov, a to ani u diabetických pacientov s hypertenziou.

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou. Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických hladín lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

NATRIXAM nebol skúšaný na morbiditu a mortalitu.

V prípade amlodipínu bola vykonaná randomizovaná dvojito zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT = “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“) na porovnanie liečby novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom, chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (ICHS) vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej srdcovej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu.

V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,98 (95% IS [0,90–1,07] p = 0,65). Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia srdcového zlyávania (súčasť kompozitného zloženého kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlortalidónovou skupinou významne vyššia (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95% IS [1,25–1,52] p < 0,001). Nebol však žiadny významný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,96 (95% IS [0,89 – 1,02] p = 0,20).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre použitie NATRIXAMU u detí.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s NATRIXAMOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie indapamidu a amlodipínu nemení ich farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s ich samostatným podávaním.

Indapamid

Indapamid v dávke 1,5 mg sa dodáva v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním, založenej na matricovom systéme, v ktorom je liečivo rozptýlené v podpornom systéme, čo umožňuje jeho postupné uvoľňovanie.

Absorpcia

Uvoľnená frakcia indapamidu sa rýchlo a úplne absorbuje gastrointestinálnym tráviacim traktom. Príjem potravy mierne zvyšuje rýchlosť absorpcie, nemá však vplyv na množstvo absorbovaného liečiva. Po užití jednorazovej dávky sa maximálna sérová koncentrácia dosahuje približne o 12 hodín, opakované podanie znižuje variabilitu sérových koncentrácií medzi 2 dávkami. Existuje intraindividuálna variabilita.

Distribúcia

Väzba indapamidu na plazmatické proteíny je 79 %. Plazmatický polčas eliminácie je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Rovnovážny stav sa dosiahne po 7 dňoch. Opakované podávanie nevedie k akumulácii.

Eliminácia

Eliminácia je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Vysokorizikovní jedinci

U pacientov s renálnym zlyhaním sa farmakokinetické parametre nemenia.

Amlodipín

Amlodipín sa dodáva v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním.

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatický proteín

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* preukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa značne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 - 60 %.

Použitie u starších osôb

Čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu byť znížený, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

NATRIXAM nebol študovaný v neklinických

štúdiách. Indapamid:

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40- až 8 000-násobky terapeutickú dávku) potvrdili exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu. Hlavné symptómy otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne boli spojené s farmakologickým účinkom indapamidu, t.j. s bradykniou a periférnou vazodilatáciou.

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny embryotoxický ani teratogénny účinok u potkana, myši a kráľika.

Fertilita nebola poškodená ani u samcov ani samíc potkanov.

Amlodipín:

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poruchy fertility

Nepreukázal sa žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m²). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipín bezylátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy folikulostimulačného hormónu a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatíd a Sertolihových buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši liečených amlodipínom v potrave po dobu dvoch rokov v koncentráciách prepočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m²) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

NATRIXAM 1,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním:

Jadro tablety:

hypromelóza

(E464)

monohydrát

laktózy

stearát horečnatý

(E572) povidón

(E1201)

koloidný oxid kremičitý bezvodý
dihydrát hydrogénfosforečnanu vápenatého
mikrokryštalická celulóza

(E460) sodná soľ

kroskarmelózy (E468)

predželatínovaný

kukuričný škrob

Filmotvorná

vrstva:

glycerol

(E422)

hypromelóza

(E464)

makrogol

6000

stearát horečnatý

(E572) oxid

titaničitý (E171)

NATRIXAM 1,5 mg/10 mg tablety s riadeným uvoľňovaním:

Jadro tablety:

hypromelóza

(E464)

monohydrát

laktózy stearát

horečnatý (E572)

povidón (E1201)

koloidný oxid kremičitý bezvodý
dihydrát hydrogénfosforečnanu vápenatého
mikrokryštalická celulóza

(E460) sodná soľ

kroskarmelózy (E468)

predželatínovaný

kukuričný škrob

Filmotvorná

vrstva:

glycerol

(E422)

hypromelóza

(E464)

červený oxid železitý

(E172) makrogol

6000

stearát horečnatý

(E572) oxid

titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PVC/hliník:

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

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou so skrutkovacím polypropylénovým uzáverom:

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires

Servier 50, rue

Carnot

92284 Suresnes cedex– Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

NATRIXAM 1,5 mg/5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 58/0434/13-S

NATRIXAM 1,5 mg/10 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 58/0435/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022