

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Рег. № 20130381/82

Разрешение №

BG/ММ МБ-60789-90

Досрочие №

01-11-2022

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 гравирен символът .

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Натриксам 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.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Натриксам 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, към други сулфонамиди, към дихидропиридинови производни или към някое 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
- 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, особено в случаите на нарушен електролитен баланс, чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. 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 равни интервали. Спадането на плазмения натрий може първоначално да е асимптоматично и поради това е 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).

Всяко лечение с диуретици може да причини хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Хипонатриемия с хиповолемиа може да е причината за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слаби.

- **Плазмен калий:**

Недостигът на калий с хипокалиемия е главният риск при тиазидните диуретици и техните аналози. Хипокалиемията може да предизвика мускулни нарушения. Съобщени са случаи на рабдомиолиза, особено в контекста на тежка хипокалиемия. 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 недोхранване 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. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

- **Плазмен магнезий:**

Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

- **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. 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 чернодробна 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.

Хороидален излив, силно късогледство и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или производните от сулфонамид лекарства могат да причинят идиосинкратична реакция, изразяваща се в хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след започване на приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрение. Първоначалното лечение се изразява в спиране приема на лекарството колкото се може по-скоро. Може да се наложи да се обмисли съответно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома могат да включват предшестваща алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Спортисти

Спортистите трябва да знаят, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

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, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Ниво на натрий



Натриксам съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за една таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

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, като изброените по-долу, но не ограничаващи се само с тях:

- антиаритмични агенти от клас Ia (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
- антиаритмични агенти от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилиум),
- някои антипсихотични средства:
фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
бензамиди (напр. амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд),
бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол),
други антипсихотици (напр. пимозид),

други вещества (напр. бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин).

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 ацетилсалицилова 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-инхибитор 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 повишават 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), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (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:

Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност.

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

Баклофен:

Повишен антихипертоничен ефект.

Хидратирайте пациента; проследете бъбречната функция в началото на лечението.

Алопуринол:

Едновременното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

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 или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). 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:

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 плазменния креатинин без промяна на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и/или вода.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение):

Намаляване 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.

Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите, когато амлодипин се приема едновременно с кларитромицин.

CYP3A4 индуктори: При едновременно приложение на известни CYP3A4 индуктори, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Следователно трябва да се следи кръвното налягане и да се обмисли коригиране на дозата както по време на, така и след едновременно приемане на лекарства, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

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

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

Такролимус: Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус е необходимо проследяване на неговите нива в кръвта, когато амлодипин се прилага при пациенти, които се лекуват с такролимус, и при необходимост да се коригира дозата на такролимус.

Механизъм цел на рапамицин (mTOR) инхибитори: mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При едновременна употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на циклоспорин с амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение на пациенти с обичайна трансплантация, при които се наблюдават промени, в зависимост от повишаване на концентрацията на циклоспорин (средно от 0% до 40%). Трябва да се обмисли проследяване на



нивата на циклоспорин при бъбречно трансплантирани пациенти, които се лекуват с амлодипин, и при необходимост да се намали дозата на 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:

Натриksam не се препоръчва по време на бременност.

Натриksam не се препоръчва по време на кърмене.

Бременност

Свързани с индапамид

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на индапамид при бременни жени. 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.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

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

Има недостатъчна информация за екскрецията на индапамид/метаболити в кърмата. Могат да се появят свръхчувствителност към сулфонамидни производни и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижаването или дори спирането на отделянето на кърма.

Свързани с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът на майчината доза, приет от новороденото, е бил оценен в интерквартилен диапазон от 3 - 7%, с максимална стойност от 15%. Ефекта на амлодипин върху новородените не е известен.

Фертилитет

Свързани с индапамид

Проучванията върху репродуктивната токсичност не показват ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

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 на 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 хипокалиемия, сънливост, замаяване, главоболие, зрителни нарушения, диплопия, палпитации, зачервяване с горещи вълни, диспнея, коремни болки, гадене, диспепсия, променени навици в дефекацията, диария, констипация, макулопапуларен обрив, оток на глезените, мускулни спазми, оток, умора и астения.

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
Инфекции и инфестации	Ринит	-	Нечести
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 Нарушения на метаболизма и храненето	Свръхчувствителност	-	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	-
	Хипергликемия	-	Много редки
	Хиперкалциемия	Много редки	-
	Хипонатриемия с хиповолемия*	Нечести	-
	Хипохлориемия	Редки	



	Хипомагнезиемия	Редки	-
Психични нарушения	Безсъние	-	Нечести
	Променливо настроение (включително тревожност)	-	Нечести
	Депресия	-	Нечести
	Състояние на 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
	Хипертонус	-	Много редки
	Периферна невропатия	-	Много редки
	Екстрапирамидални нарушения (екстапирамиден синдром)	-	С неизвестна честота
	Възможност за начало на чернодробна енцефалопатия в случай на намалени чернодробни функции	С неизвестна честота (вж. точки 4.3 и 4.4)	-
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	С неизвестна честота	Чести
	Диплопия	-	Чести
	Миопия	С неизвестна честота	-
	Остра закритоъгълна глаукома	С неизвестна честота	-
	Хороидален излив	С неизвестна честота	-
	Замъглено виждане	С неизвестна честота	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Нечести
	Световъртеж	Редки	-
Сърдечни нарушения	Палпитации	-	Чести
	Миокарден инфаркт	-	Много редки
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Нечести



	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, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея	-	Чести
	Кашлица	-	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	-	Чести
	Гадене	Редки	Чести
	Повръщане	Нечести	Нечести
	Диспепсия	-	Чести
	Променени навици в дефекацията	-	Чести
	Сухота в устата	Редки	Нечести
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Гастрит	-	Много редки
	Гингивална хиперплазия	-	Много редки
	Диария	-	Чести
	Запек	Редки	Чести
Хепато-билиарни нарушения:	Хепатит	С неизвестна честота	Много редки
	Жълтеница	-	Много редки
	Аномална чернодробна функция	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Макулопапулозни обриви	Чести	-
	Пурпура	Нечести	Нечести
	Алоpecia	-	Нечести
	Промени в цвета на кожата	-	Нечести
	Хиперхидроза	-	Нечести
	Пруритус	-	Нечести
	Обрив	-	Нечести
	Екзантема	-	Нечести
	Ангионевротичен оток	Много редки	Много редки
	Уртикария	Много редки	Нечести
	Токсична епидермална некролиза	Много редки	С неизвестна честота
	Синдром на Stevens 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
	Нарушения на мускулно-скелетната	Оток на глезените	-
Артралгия		-	Нечести



система и съединителната тъкан	Миалгия	С неизвестна честота	Нечести
	Мускулни спазми	С неизвестна честота	Чести
	Мускулна слабост	С неизвестна честота	-
	Рабдомиолиза	С неизвестна честота	-
	Болки в гърба	-	Нечести
	Възможно влошаване на предварително съществуващ системен лупус еритематодес	С неизвестна честота	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения	-	Нечести
	Никтурия	-	Нечести
	Полакиурия	-	Нечести
	Бъбречна недостатъчност	Много редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	-	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	-	Много чести
	Умора	Редки	Чести
	Гръдна болка	-	Нечести
	Астения	-	Чести
	Болка	-	Нечести
	Физическо неразположение	-	Нечести
Изследвания	Повишаване на телесното телло	-	Нечести
	Понижаване на телесното телло	-	Нечести
	Удължен QT интервал в електрокардиограмата	С неизвестна честота (вж. точка 4.4 и 4.5)	-
	Повишаване на кръвната глюкоза.	С неизвестна честота Уместността на тези диуретици при пациенти с подагра или диабет трябва да бъде подложена на много стриктна преценка	-
	Повишаване на пикочната киселина	С неизвестна честота Уместността на тези диуретици при пациенти с подагра или диабет трябва да бъде подложена на много стриктна преценка	-
	Повишаване на чернодробните ензими	С неизвестна честота	Много редки**

* 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

Описание на избраните нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5mg с 2,5mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:



- Индапамид 1,5mg: плазмен калий < 3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и < 3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5mg: плазмен калий < 3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и < 3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

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:

Симптоми

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).

Лечение

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.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

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 трансмембранния 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 редукция 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



Натриksam 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: предшестваш 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 Натриksam при деца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Натриksam 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 на дозата 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

Натриksam 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.

Прочванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенен ефект при плъхове, мишки и зайци.

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 сертолиевии 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

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

Регистрационен номер: 20130381

Регистрационен номер 20130382



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

Дата на първо разрешаване: 31 октомври 2013г.

Дата на подновяване на разрешенията за употреба: 25 ноември 2020г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 07/2022 г.

