

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NATRIXAM 1,5 mg / 10 mg değiştirilmiş salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İndapamid 1,5 mg

Amlodipin 10 mg (13,87 mg amlodipin besilata eşdeğer).

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı) 104,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı tablet.

Pembe, yuvarlak, film kaplı, çift katmanlı, 9 mm çapında ve bir yüzünde  bulunan değiştirilmiş salımlı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NATRIXAM, daha önce aynı dozlarda indapamid ve amlodipin ile aynı zamanda tedavi edilen hastalarda esansiyel hipertansiyonun ikame tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günde tek doz, bir adet NATRIXAM tablettir.

Sabit doz kombinasyonu başlangıç tedavisi için uygun değildir.

Pozoloji değişikliği gerektiği durumlarda titrasyon bileşenlere göre ayrı ayrı yapılmalıdır.

Uygulama şekli:

Tercihen sabahları aç karnına olmak üzere su ile birlikte çiğnenmeden yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 mL/dk) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hafif ila orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir.

Hafif ila orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin dozaj önerileri belirtilmemesi nedeniyle doz seçimi dikkatli yapılmalı ve en düşük doz seviyesinden başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

NATRIXAM'ın çocuklar ve adolesanlar üzerinde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar renal fonksiyon durumuna göre NATRIXAM ile tedavi edilebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, diğer sülfonamidlere, dihidropiridin türevlerine, veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk),
- Hepatik ensefalopatisi ya da şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Hipokalemi,
- Şiddetli hipotansiyon,
- Kardiyojenik şok dahil olmak üzere şok,
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (örn. ileri derece aort stenozu),
- Akut miyokart enfarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar:

- Hepatik ensefalopati:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan, özellikle elektrolit dengesizliği olan hastalarda, tiazid diüretikler ve tiazid benzeri diüretikler hepatik komaya ilerleyebilen hepatik ensefalopatiye yol açabilir. NATRIXAM, indapamid içerdiği için bu hastalarda diüretik uygulaması derhal kesilmelidir.

- Fotosensitivite:

Tiazid ve tiazid benzeri diüretiklerin kullanımına ilişkin fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu görüldüğü takdirde tedavinin kesilmesi tavsiye edilir. Eğer tekrar diüretik kullanımı gerekli görülürse, maruz kalan bölgelerin güneş veya yapay UVA ışıklardan korunması önerilmektedir.

Kullanım tedbirleri:

- Hipertansif kriz:

Hipertansif krizde amlodipinin güvenlik ve etkililiği bilinmemektedir.

Su ve elektrolit dengesi:

- Plazma sodyum:

Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra belirli aralıklarla ölçülmelidir. Kanda sodyum seviyesindeki düşüş asemptomatik olabilir ve bundan ötürü özellikle yaşlı, sirozlu hastalarda daha sık muntazam kontrol gerektirmektedir. (Bkz: Bölüm 4.8 ve 4.9).

Herhangi bir diüretik tedavisi bazen çok ciddi sonuçlara sebebiyet veren hiponatremiye neden olabilir. Hipovoleminin eşlik ettiği hiponatremi dehidratasyon veya ortostatik hipotansiyondan sorumlu olabilir. Eş zamanlı klorür iyonu kaybı sekonder kompensatuar metabolik alkalozu neden olabilir: bu etkinin insidansı ve derecesi hafiftir.

- Plazma potasyum:

Hipokalemiye bağlı olan potasyum kaybı tiyazid ve benzeri olan diüretiklerin en büyük riskidir. Hipokalemi kas hastalıklarına neden olabilir. Çoğunlukla şiddetli hipokalemi kapsamında rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Hipokaleminin başlama riski ($<3,4$ mmol/L) yaşlı, kötü beslenmiş veya çoklu ilaç tedavisi gören ödemli ve asidozu olan sirozlu hastalar, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalar gibi belirli yüksek riske sahip popülasyonlarda önlenmelidir. Bu durumda, hipokalemi dijitalis preparatlarının kardiyak toksisitesini ve aritmi riskini artırır.

Uzun QT aralığı olan hastalar, kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, risk altındadırlar. Hipokalemi, bradikardide de olduğu gibi, ileri derece ritm bozukluklarını, özellikle fatal bir durum olabilen “*torsades de pointes*”i ortaya çıkaran bir faktör olabilir.

Yukarıda belirtilen tüm durumlarda daha sık plazma potasyum ölçümü gerekir. Plazma potasyumunun ilk ölçümü tedavinin başlangıcını takip eden ilk hafta içinde olmalıdır. Hipokalemi saptandığında düzeltilmelidir. Düşük serum magnezyum konsantrasyonu ile ilişkili olarak bulunan hipokalemi, serum magnezyumu düzeltilmedikçe tedaviye dirençli olabilir.

- Plazma magnezyum:

Tiyazidler ve indapamid dahil tiyazid benzeri olan diüretiklerin, magnezyumun idrarla atılımını artırdığı ve bunun da hipomagnezemi ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

- Plazma kalsiyum:

Tiyazid ve benzeri diüretikler, üriner sistemden kalsiyum atılımının azalmasına sebebiyet verebilir ve kandaki kalsiyum değerlerinde az ve geçici artış görülebilir. Daha önceden belirlenememiş hiperparatiroidizme bağlı aşikar hiperkalsemi olabilir.

Tedavi, paratiroid fonksiyonunun araştırılmasından önce sona erdirilmelidir.

- Kan glukozu:

Diyabetiklerde ve özellikle de hipokalemi durumlarında, indapamid içerdiği için kanda glukoz seviyesinin ölçümü önemlidir.

- Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastalar çok dikkatli tedavi edilmelidir. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar (NYHA sınıf III ve IV) üzerinde yapılan uzun dönem plasebo kontrollü amlodipin çalışmasında, amlodipin grubunda pulmoner ödem insidansı plaseboya kıyasla daha yüksektir. Amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri, kardiyovasküler olay riskini ve mortaliteyi arttırabileceğinden dolayı,

konjestif kalp yetmezliği hastalarında dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır.

- Renal fonksiyon:

Tiazid ve benzeri diüretikler, sadece böbrek fonksiyonlarının normal olduğu veya minimal düzeyde bozulduğu durumlarda tamamen etkilidirler (erişkin biri için plazma kreatinin düzeyi 25 mg/L'nin altında, yani <220 mikromol/L olduğu durumlarda). Yaşlı hastalarda, plazma kreatinin değeri hastanın yaş, ağırlık ve cinsiyetine göre ayarlanmalıdır.

Tedavinin başlangıcında, diüretiğin meydana getirdiği su ve tuz kaybından kaynaklanan hipovolemi, sekonder olarak glomerül filtrasyonunda azalmaya yol açar. Bu da kan üre ve kreatinin düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu fonksiyonel böbrek yetmezliği geçicidir ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda herhangi bir önemi yoktur. Bununla beraber, önceden var olan böbrek yetmezliğini kötüleştirebilir.

Amlodipin renal yetmezlik hastalarında normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değışiklikler, böbrek yetmezliğinin derecesi ile korelasyon göstermez. Amlodipin diyaliz edilemez.

NATRIXAM kombinasyonunun etkisi renal disfonksiyon durumunda test edilmemiştir. Böbrek yetmezliğinde NATRIXAM dozları her bileşenin ayrı dozunu referans almalıdır.

- Ürik asit:

İndapamid içerdii için ürik asit düzeyi yükselmiş olan hastalarda gut gelişme eğilimi artmış olabilir.

- Karaciğer fonksiyonu:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda amlodipinin yarı-ömrü uzamaktadır ve EAA (eğrinin altındaki alan) değeri daha yüksektir. Bu hastalarda dozaj önerileri oluşturulmamıştır. Dolayısıyla amlodipin dozaj aralığının en düşük dozuyla başlanmalıdır ve tedavinin başlangıcında ve doz arttırımı sırasında dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır.

Hepatik disfonksiyon durumunda NATRIXAM kombinasyonunun etkisi test edilmemiştir. İndapamid ve amlodipinin etkisi göz önüne alınarak, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda NATRIXAM kontrendikedir. Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli olunmalıdır.

- Koroid efüzyonu, akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu:

Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, görme alanı defekti, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile birlikte koroid efüzyonu ile sonuçlanan idyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar, akut başlangıçlı görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrıyı içerir ve tipik olarak ilaca başlanmasından saatler ila haftalar sonra ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut kapalı açılı glokom kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, ilaç alımını mümkün olduğunca hızlı bir şekilde kesmektir. Göz içi basıncı kontrolsüz kalırsa, acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin düşünülmesi gerekebilir. Akut kapalı açılı glokom gelişimi için risk faktörleri sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsünü içerebilir.

- Yaşlılarda:

Yaşlı hastalar renal fonksiyonlarına göre NATRIXAM ile tedavi edilebilir (bkz. 4.2 ve 5.2).

- Sporcularda:

Sporcular, bu ürünün doping testlerinde pozitif reaksiyona neden olabilecek bir etkin madde içerdiğine dikkat etmelidir.

NATRIXAM; 104,5 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemleri olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İndapamid ile ilişkili:

Kullanımı tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

- Lityum:

Tuzsuz diyetle olduğu gibi, doz aşımı belirtileri göstererek kanda lityum konsantrasyonu artar (lityumun idrarla atılımı azalır). Buna rağmen, diüretik kullanımı tavsiye ediliyorsa, kanda lityum düzeyi ölçülmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

Kullanımında önlem alınması gereken kombinasyonlar:

- *Torsades de Pointes*'e neden olan ilaçlar – aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere:

- Sınıf Ia antiaritmik ajanlar (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmik ajanlar (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilyum)
- Bazı antipsikotikler:
 - Fenotiazinler (örn. klorpromazin, siyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
 - Benzamidler (örn. amisülprid, sülpirid, sültoprid, tiaprid),
 - Butirofenonlar (örn. droperidol, haloperidol),
 - Diğer antipsikotikler (örn. pimozid)
- Diğer maddeler: örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, moksifloksasin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin.

Ventriküler aritmi riskinin artması, özellikle *torsades de pointes* (hipokalemi bir risk faktörüdür).

Kombinasyona başlamadan önce hipokalemi gerekirse izlenip düzeltilmelidir. Klinik bulgular, plazma elektrolitleri ve EKG izlenmelidir.

Hipokalemi durumunda, *torsades de pointes* dezavantajını taşımayan maddeler kullanılmalıdır.

- NSAİİ'ler (sistemik yoldan), selektif COX-2 inhibitörleri ve yüksek doz asetilsalisilik asit (≥ 3 g/gün):

İndapamidin antihipertansif etkisinin olası azalışı.

Dehidrate olan hastalarda (azalmış glomerüler filtrasyon) akut renal yetmezlik görülür.

Hasta hidrate edilir ve tedavinin başında renal fonksiyon kontrol edilir.

- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri:

Daha önceden tuz (sodyum) eksikliği olan (renal arter stenozlu) hastalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi başlandığında, ani hipotansiyon veya akut renal yetersizlik riski olur.

Esansiyel hipertansiyonda, daha önceki diüretik tedavisi sodyum eksikliğine sebep olmuş ise;

- ya ADE inhibitörü ile tedaviye başlamadan 3 gün önce diüretik kesilir ve gerekirse hipokalemik diüretik'e tekrar başlanır,
- ya da ADE inhibitörü başlangıçta küçük dozda verilir ve sonra yavaş yavaş artırılır.

Konjestif kalp yetmezliğinde, mümkünse hipokalemik diüretiğin dozunda azaltma yaparak, çok düşük dozda ADE inhibitörü ile başlayınız.

Bütün durumlarda, ADE inhibitörü ile tedavinin ilk haftalarında renal fonksiyon (plazma kreatinin) izlenmelidir.

- Hipokalemiye neden olan diğer hipokalemik maddeler: amfoterisin B (IV), gluko ve mineralokortikoidler (sistemik yoldan), tetrakosaktid, stimülan laksatifler:

Hipokalemi riski artar (sinerjik etki).

Plazma potasyum düzeyi izlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir. Dijitalis tedavisi ile birlikte uygulandığında özellikle akılda tutulmalıdır. Non-stimülan laksatifler kullanınız.

- Dijitalis preperatları:

Hipokalemi ve/veya hipomagnezemi, dijitalerin toksik etkilerine zemin hazırlar.

Kanda potasyum, magnezyum ölçümü ve EKG gerekir. Gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilir.

- Baklofen:

Antihipertansif etkiyi artırır.

Hasta hidrate edilmelidir. Tedavi başlangıcında renal fonksiyon izlenmelidir.

- Allopurinol:

İndapamid ile birlikte kullanımı allopurinola karşı hipersensitivite reaksiyonlarının görülme sıklığını artırabilir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

- Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton, triamteren):

Bazı hastalarda bu tür rasyonel kombinasyonların kullanılması faydalı olsa da hipokalemi ve hiperkalemi (özellikle böbrek yetmezliği ve diyabetli hastalarda) oluşabilmektedir.

Plazma potasyumu ve EKG izlemi yapılmalı, gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

- Metformin:

Diüretikler ve özellikle kıvrım (*loop*) diüretikleri ile ilişkilendirilmiş fonksiyonel renal yetmezlik olasılığı nedeniyle oluşan metformine bağlı laktik asidoz riskinde artış.

Plazma kreatinin seviyesi erkeklerde 15 mg/L (135 μ mol /L) ve kadınlarda 12 mg/L (110 μ mol /L) geçtiği zaman metformin kullanmayınız.

- İyot içeren kontrast madde:

Diüretiklerden dolayı oluşan dehidratasyonda, özellikle de yüksek dozda iyot içeren kontrast madde kullanıldığı zamanlarda akut renal yetmezlik riski artar.

İyotlu bileşiğin tatbikinden önce rehidratasyon önerilir.

- İmipramin benzeri antidepresanlar, nöroleptikler:

Antihipertansif etki ve artmış ortostatik hipotansiyon riski (ilave etki).

- Kalsiyum (tuzları):

Üriner kalsiyum eliminasyonundaki azalmadan dolayı hiperkalsemi riski.

- Siklosporin, takrolimus:

Su/sodyum yokluğunda bile, sirküle siklosporin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadan plazma kreatinin düzeylerinde artma riski.

- Kortikosteroidler, tetrakosaktid (sistemik yoldan):

Antihipertansif etkiye azalma (kortikosteroidere bağlı su/sodyum tutulması).

Amlodipin ile ilişkili:

- Dantrolen (infüzyon):

Hayvanlarda verapamil ve intravenöz dantrolen kullanımı sonrasında hiperkalemi ile ilişkili ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riskinden ötürü, malign hipertermi şüphesi olanlarda ve malign hipertermi tedavisi sırasında amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleriyle birlikte uygulamadan kaçınılması önerilmektedir.

- Amlodipinin greyfurt ve greyfurt suyu ile birlikte kullanımı bazı hastalarda biyoyararlanım artışına bağlı olarak kan basıncını düşürme etkisinde artışa neden olabilir.

- CYP3A4 inhibitörleri:

Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol antifungalleri, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipin maruziyetinde anlamlı artışlara yol açabilir. Bu farmakokinetik varyasyonlarının klinik önemi ileri yaş hastalarda daha belirgin olabilir. Klinik takip ve doz ayarı gerekebilir.

Klaritromisin ile birlikte amlodipin verilen hastalarda hipotansiyon riski artmaktadır. Amlodipinin klaritromisin ile birlikte kullanıldığı hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir.

- CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Amlodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkileri, antihipertansif özellikleri olan diğer tıbbi ürünlerin kan basıncı düşürücü etkilerini artırır.

Amlodipin, klinik etkileşim çalışmalarında atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

Takrolimus:

Amlodipin ile birlikte uygulandığında takrolimusun kan düzeylerinde artış riski vardır, Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için takrolimus ile tedavi edilen bir hastada amlodipin uygulanması, takrolimus kan seviyelerinin izlenmesini ve uygun olduğunda takrolimusun doz ayarlamasını gerektirmektedir.

Rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin mekanistik hedefi:

Sirolimus, temsirolimus ve evorolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörleriyle birlikte kullanım durumunda amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Siklosporin:

Renal transplantasyon hastaları haricinde, sağlıklı gönüllülerde ya da diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipin ile herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır; renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmada siklosporinde değişken çukur konsantrasyon artışları (ortalama %0 - %40) gözlenmiştir. Amlodipin kullanan renal transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlenmesi düşünülmeli ve gerektiği şekilde siklosporinde doz azaltması yapılmalıdır.

Simvastatin:

Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte kullanılması, simvastatin maruziyetinde tek başına kullanılan simvastatin ile kıyaslandığında %77 oranında artışa neden olmuştur. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg ile sınırlanmalıdır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkin doğum kontrolü yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi:

NATRIXAM'ın gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir.

İndapamid:

İndapamid kullanımı ile ilgili gebe kadınlar üzerinde yeterli bilgi bulunmamaktadır (300 gebelik vakasından az). İndapamid kullanımı ile ilgili gebeliğin üçüncü trimesterinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa, maternal plazma hacmi ve uteroplental kan akışında azalma ve buna bağlı olarak fetoplental iskemi ve gelişmede gecikmeye neden olabilir. Ayrıca, doğuma yakın zamanda tiazide maruz kalan yeni doğanlarda nadiren hipoglisemi ve trombositopeni vakaları rapor edilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi üzerinde doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Amlodipin:

İnsan gebeliğinde amlodipinin güvenliği saptanmamıştır.

Hayvan deneylerinde yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte kullanımı sadece daha güvenli bir ilaç yoksa ve hastalığın kendisi anne ve bebek için daha büyük risk taşıyorsa önerilir.

Laktasyon dönemi:

NATRIXAM'ın emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

İndapamid:

İndapamid ve metabolitlerinin anne sütüne salgılandığı konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Sülfonamid türevli ilaçlara karşı aşırı duyarlılık ve hipokalemi görülebilir. Yeni doğan bebekler üzerindeki riski göz ardı edilemez. İndapamid, emzirme döneminde süt oluşumunu azaltan hatta baskılayan tiazid diüretikleri ile yakından ilişkilidir.

Amlodipin:

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İndapamid:

Dişi ve erkek sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. İnsan fertilitesi üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

Amlodipin:

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Amlodipinin doğurganlık üzerine olası etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, erkek fertilitesi üzerine istenmeyen etkiler gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NATRIXAM'ın araç ve makine kullanımı üzerine hafif ya da orta derecede etkileri vardır:

- İndapamidin dikkat üzerine bir etkisi yoktur, fakat bazı hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında veya diğer bir antihipertansif ile kombine kullanımda, kan basıncının düşmesine bağlı olarak bireysel tepkiler görülebilir. Sonuç olarak araç ve makine kullanma yeteneği zayıflayabilir.
- Amlodipinin araç ve makine kullanım becerisi üzerine ufak çaplı veya orta dereceli etkileri olabilir. Eğer hastada baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, tükenmişlik veya bulantı varsa, tepki verme becerisi bozulabilir. Özellikle tedavinin başlangıcında dikkatli olunması tavsiye edilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen reaksiyonların tablo şeklinde özeti.

Tek başına uygulanan indapamid ve amlodipin için rapor edilen en yaygın advers reaksiyonlar: Hipokalemi, somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, görsel bozukluklar, diplopi, palpasyon, yüzde kızarma, dispne, karın ağrısı, bulantı, dispepsi, tuvalet alışkanlıklarında değişiklik, diyare, kabızlık, makülopapüler döküntü, ayak bileğinde ödem, kas spazmları, ödem, yorgunluk ve asteni.

İndapamid veya amlodipin tedavisi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler görülmüş, aşağıdaki sıklıklara göre sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Rinit	-	Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökopeni	Çok seyrek	Çok seyrek
	Trombositopeni	Çok seyrek	Çok seyrek
	Agranülositoz	Çok seyrek	-
	Aplastik anemi	Çok seyrek	-
	Hemolitik anemi	Çok seyrek	-
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	-	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi	Yaygın:	-
	Hiponatremi, hipovolemi* ile	Yaygın olmayan	-
	Hipokloremi	Seyrek	-
	Hipomagnezemi	Seyrek	-
	Hiperglisemi	-	Çok seyrek
	Hiperkalsemi	Çok seyrek	-
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	-	Yaygın olmayan
	Duygudurum değişiklikleri (anksiyete dahil)	-	Yaygın olmayan
	Depresyon	-	Yaygın olmayan
	Konfüzyon durumu	-	Seyrek

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans	-	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali	-	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Baş ağrısı	Seyrek	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Tremor	-	Yaygın olmayan
	Disguzi	-	Yaygın olmayan
	Senkop	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Hipoestezi	-	Yaygın olmayan
	Parestezi	Seyrek	Yaygın olmayan
	Hipertoni	-	Çok seyrek

	Periferal nöropati	-	Çok seyrek
	Ekstrapiramidal sendrom (bozukluk)	-	Bilinmiyor
	Hepatik yetmezlik durumunda hepatik ensefalopati başlama ihtimali (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)	Bilinmiyor (Bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4)	-
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları	Bilinmiyor	Yaygın
	Diplopi	-	Yaygın
	Miyopi	Bilinmiyor	-
	Akut aç göz kapanması glokomu	Bilinmiyor	-
	Koroid efüzyonu	Bilinmiyor	-
	Bulanık görme	Bilinmiyor	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus	-	Yaygın olmayan
	Vertigo	Seyrek	-
Kalp hastalıkları	Palpitasyonlar	-	Yaygın
	Miyokard enfarktüsü		Çok seyrek
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Torsade de pointes (potansiyel olarak ölümcül)	Bilinmiyor (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
Vasküler hastalıklar	Yüzde kızarma	-	Yaygın
	Hipotansiyon (ve hipotansiyonla alakalı etkiler)	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Vaskülit	-	Çok seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	-	Yaygın
	Öksürük	-	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı	-	Yaygın
	Bulantı	Seyrek	Yaygın
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Dispepsi	-	Yaygın
	Tuvalet alışkanlıklarının değişmesi	-	Yaygın
	Ağız kuruluğu	Seyrek	Yaygın olmayan
	Pankreatit	Çok seyrek	Çok seyrek
	Gastrit	-	Çok seyrek
	Gingival hiperplazi	-	Çok seyrek
	Diyare	-	Yaygın
	Kabızlık	Seyrek	Yaygın
Hepato-bilier hastalıklar	Hepatit	Bilinmiyor	Çok seyrek
	Sarılık	-	Çok seyrek
	Anormal hepatik fonksiyon	Çok seyrek	-

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Makülopapüler döküntü	Yaygın	-
	Purpura	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Alopesi	-	Yaygın olmayan
	Deride renk değişikliği	-	Yaygın olmayan
	Hiperhidroz	-	Yaygın olmayan
	Kaşıntı	-	Yaygın olmayan
	Döküntü	-	Yaygın olmayan
	Eksantem	-	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Çok seyrek	Çok seyrek
	Ürtiker	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Toksik epidermik nekroliz	Çok seyrek	Bilinmiyor
	Stevens-Johnson Sendromu	Çok seyrek	Çok seyrek
	Eritema multiforme	-	Çok seyrek
	Eksfoliyatif dermatit	-	Çok seyrek
	Quincke ödemi	-	Çok seyrek
	Fotosensitivite	Fotosensitivite reaksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Ayak bileğinde şişme	-	Yaygın
	Artralji	-	Yaygın olmayan
	Miyalji	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Kas spazmları	Bilinmiyor	Yaygın
	Kas güçsüzlüğü	Bilinmiyor	-
	Rabdomiyoliz	Bilinmiyor	-
	Sırt ağrısı	-	Yaygın olmayan
	Önceden var olan dissemine lupus eritematozusun kötüleşme ihtimali	Bilinmiyor	-

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Miktürisyon bozukluğu	-	Yaygın olmayan
	Noktüri	-	Yaygın olmayan
	Pollaküri	-	Yaygın olmayan
	Renal yetmezlik	Çok seyrek	-
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektile disfonksiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti	-	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ödem	-	Çok yaygın
	Halsizlik	Seyrek	Yaygın
	Göğüs ağrısı	-	Yaygın olmayan
	Asteni	-	Yaygın
	Ağrı	-	Yaygın olmayan
	Kırıklık	-	Yaygın olmayan
Araştırmalar	Kilo artışı	-	Yaygın olmayan
	Kilo azalması	-	Yaygın olmayan
	Elektrokardiyogramda QT uzaması	Bilinmiyor (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-
	Kanda glukoz artışı	Bilinmiyor Gut veya diyabet hastalarında diüretiklerin uygunluğu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.	-
	Kanda ürik asit artışı	Bilinmiyor Gut veya diyabet hastalarında diüretiklerin uygunluğu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir	-
	Hepatik enzimlerde artış	Bilinmiyor	Çok seyrek**

*Dehidrasyon ve ortostatik hipotansiyondan kaynaklanan. Eşzamanlı klor iyonu kaybı sekonder kompansatuar metabolik alkalozu yol açabilir. Bu etkinin görülme sıklığı ve etki derecesi hafiftir.

**Genellikle kolestatik ile uyumlu.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

1,5 mg ve 2,5 mg indapamidi karşılaştıran faz II ve III çalışmaları sırasında, plazma potasyum analizi, indapamidin doza bağlı bir etkisini göstermiştir:

- İndapamid 1,5 mg: 4 ila 6 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumu hastaların %10'unda <3,4 mmol/L ve hastaların %4'ünde < 3,2 mmol/L görülmüştür. 12 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumundaki ortalama düşüş 0,23 mmol/L olmuştur.

- İndapamid 2,5 mg: 4 ila 6 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumu hastaların %25'inde <3,4 mmol/L ve hastaların %10'unda < 3,2 mmol/L görülmüştür. 12 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumundaki ortalama düşüş 0,41 mmol/L olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır.

Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda NATRIXAM doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

İndapamid ile ilişkili:

Semptomlar:

40 mg'a kadar, yani terapötik dozun 27 katına kadar indapamidin herhangi bir toksisitesi olduğu saptanmamıştır.

Akut zehirlenme belirtileri özellikle su ve elektrolit bozuklukları (hiponatremi ve hipokalemi) şeklindedir. Klinik olarak bulantı, kusma, hipotansiyon, kramplar, vertigo, sersemlik, konfüzyon, poliüri ya da anüri düzeyine varabilen oligüri (hipovolemi) görülebilir.

Tedavi:

Alınan ilk önlemler gastrik lavaj ve/veya aktif kömür uygulamasıyla alınan madde(ler)in hızla elimine edilmesi ve ardından uzmanlaşmış bir merkezde sıvı ve elektrolit dengesinin normale döndürülmesidir.

Amlodipin ile ilişkili:

Amlodipin ile ilişkili olarak insanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimi sınırlıdır.

Semptomlar:

Mevcut verilere göre, amlodipin ile doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyona ve refleks taşikardiye neden olabilir. Ölümcül sonuçla birlikte şoku da içeren belirgin ve potansiyel olarak uzun süreli sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak nadiren kardiyojenik olmayan pulmoner ödem bildirilmiştir, bu durum gecikmiş bir başlangıçla (alımdan 24-48 saat sonra) ortaya çıkabilir ve ventilasyon desteği gerektirebilir. Perfüzyonu ve kalp debisini sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil) tetikleyici faktörler olabilir.

Tedavi:

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik açıdan anlamlı hipotansiyon, kardiyak ve respiratuar fonksiyonun sıkı takibi, ekstremitelerin yükseltilmesi ve dolaşımdaki sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesini içeren aktif kardiyovasküler desteği gerektirmektedir.

Kullanımı açısından bir kontrendikasyon yoksa bir vazokonstriktör vasküler tonus ve kan basıncının düzeltilmesine yardımcı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini geri çevirmede yararlı olabilir.

Bazı vakalarda gastrik lavaj faydalı olabilir. Sağlıklı gönüllülere amlodipin alımından itibaren iki saat içinde verilen aktif karbonun, amlodipin emilim hızını azalttığı gösterilmiştir. Amlodipin proteinlere yüksek derecede bağlı olduğundan dolayı, diyalizin faydalı olması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Kalsiyum kanal blokörleri ve diüretikler.

ATC kodu: C08GA02

Etki mekanizması:

İndapamid tiazid grubu diüretikler ile ilişkili, indol halkası içeren bir sülfonamid türevidir. İndapamid, kortikal dilüsyon segmentinde sodyumun reabsorpsiyonunu inhibe eder. İdrarla sodyum ve klorür atılımını, daha az olarak da potasyum ve magnezyum atılımını ve dolayısı ile de idrar çıkışını artırır ve antihipertansif etki gösterir.

Amlodipin dihidropiridin grubundan (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) bir kalsiyum iyon akım inhibitörüdür ve kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kaslarına transmembranal akımını engeller.

Amlodipinin antihipertansif etkisi vasküler düz kas üzerindeki doğrudan gevşetici etkisine bağlı olarak periferik vasküler rezistansta ve kan basıncında azalmaya dayanmaktadır.

Farmakodinamik etkileri:

Monoterapide kullanılan indapamidin faz II ve III çalışmaları antihipertansif etkisinin 24 saat sürdüğünü göstermektedir. Bu etkiler diüretik özelliklerinin zayıf olduğu dozlarda belirgindir.

Antihipertansif etki, arter kompliyansındaki artış ve total ve arterioller periferik vasküler dirençteki azalma ile orantılıdır.

İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.

Tiazid diüretiklerin ve tiazid ile ilişkili maddelerin dozu aşıldığında, antihipertansif etki bir platoya ulaşır, buna karşın istenmeyen etkiler artmaya devam eder. Eğer tedavi etkisiz ise, dozlar arttırılmamalıdır.

Bunun yanı sıra, indapamidin hipertansif hastalarda kısa, orta ve uzun dönemde:

- Lipid metabolizması üzerinde (trigliseridler, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL kolesterol) etkisi yoktur,
- Diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizması üzerinde etkisi yoktur.

Amlodipin ile hipertansiyon hastalarında günlük tek doz ile ayakta ve yatar pozisyonda 24 saatlik zaman aralığı içerisinde kan basıncında klinik açıdan önemli düşüşler görülür. Etkinin yavaş başlaması nedeniyle akut hipotansiyon amlodipin kullanımının önemli bir özgei değildir.

Amlodipin ile plazma lipid seviyelerindeki herhangi bir değışiklik veya metabolik advers etkiler

meydana gelmemiştir ve astım, diyabet ve gut hastalarında kullanılması uygundur.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

NATRIXAM ile morbidite ve mortalite üzerinde çalışma yapılmamıştır.

Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT) adlı randomize, çift kör morbidite-mortalite çalışması daha yeni ilaç tedavilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır: hafif ile orta seviyede hipertansiyon tedavisinde birinci basamak tedavi olarak amlodipin 2,5-10 mg/gün (kalsiyum kanal blokörü) veya lisinopril 10-40 mg/gün (ADE inhibitörü) karşılık tiazid-diüretik tedavisi, klortalidon 12,5-25 mg/gün.

55 yaş ve üzeri toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalar en azından ilave bir Koroner Kalp Hastalığı (KKH) riski taşımaktadır: miyokard enfarktüsü veya kayıttan en az 6 ay öncesinde geçirilen inme veya diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (toplamda %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C < 35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile belirlenen sol ventriküler hipertrofi (%20,9), halen sigara kullanıyor olmak (%21,9).

Primer son nokta fatal veya nonfatal miyokart enfarktüsü bileşimidir. Amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi arasında primer son noktalarda belirgin bir fark yoktur: RR 0,98 %95 GA (0,90-1,07) p=0,65. Sekonder son noktalar arasında kalp yetmezliği insidansı (bileşik kombine kardiyovasküler son noktanın bileşeni) klortalidon grubuna kıyasla amlodipin grubunda belirgin şekilde yüksektir (%10,2'ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Yine de amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi arasında her türlü mortalite bakımından belirgin bir fark yoktur. RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,20.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda NATRIXAM kullanımına ilişkin bilgi mevcut değildir.

Avrupa İlaç Ajansı, NATRIXAM'ın çalışma sonuçlarının hipertansiyon tedavisi için verilen bütün pediatrik popülasyon alt gruplarında sunma zorunluluğundan vazgeçmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

NATRIXAM:

Amlodipin ve indapamidin birlikte uygulanması, ayrı ayrı uygulanmaları durumundaki farmakokinetik özelliklerini değiştirmez.

İndapamid:

1,5 mg indapamid sürekli salım sağlayan matriks sisteminden oluşup uzun süreli salım sağlamaktadır.

Emilim:

Salıverilen indapamid fraksiyonu hızla ve tamamen gastrointestinal sindirim sistemi ile absorbe edilir.

Gıda alımı absorpsiyon hızını çok az artırır fakat, ilacın absorbe edilen miktarı üzerinde etkisi yoktur. Maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli olan süre bir dozdan sonra 12 saattir, tekrarlanan uygulamalar, 2 doz arası serum düzeylerindeki değişiklikleri azaltır. Bireysel değişkenlik görülebilir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma %79'dur.

Plazma yarılanma ömrü 14 ile 24 saat arasındadır (ortalama 18 saat).

Kararlı kan konsantrasyonuna 7 gün sonra ulaşır.

Tekrarlanan uygulamalar birikime neden olmaz.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Plazma eliminasyon yarılanma ömrü 14 ila 24 saattir, (ortalama 18 saat). Tekrarlayan alımlar birikime yol açmaz.

Eliminasyon inaktif metabolitler halinde esas olarak idrar (dozun %70'i) ve dışkı (%22) yoluyla olur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği durumunda farmakokinetik değişmemektedir.

Amlodipin:

Amlodipin hemen salım sağlayan dozda sunulmaktadır.

Genel özellikler:

Emilim:

Terapötik oral dozların uygulanmasından sonra, amlodipin iyi emilir ve maksimum kan konsantrasyonu doz sonrası 6 ile 12 saat arasındadır. Mutlak biyoyararlanım %64 ile %80 arasında tahmin edilmektedir.

Amlodipinin biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. İn vitro çalışmalar amlodipinin plazma proteinlerine bağlanma oranının yaklaşık % 97,5 olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Amlodipin karaciğerde kapsamlı olarak inaktif metabolit haline dönüşür. Ana bileşenin %10'u ve metabolitlerin %60'ı idrar ile atılır.

Eliminasyon:

Terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü 35 ile 50 saat arasındadır ve günlük tez doz ile tutarlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar: Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipin uygulamasına dair çok kısıtlı klinik veri bulunmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan

hastalarda amlodipin klirensi azaldığından yarı ömrü uzamıştır ve EAA yüzde 40-60 kadar artmıştır.

Yaşlı hastalarda kullanımı: Amlodipin doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlılarda ve daha genç hastalarda benzerdir. Amlodipin klirensi yaşlı hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrünü arttıracak şekilde düşmektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrünün uzaması incelenen yaş grubu hastalarda beklendiği gibidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri:

NATRIXAM klinik öncesi çalışmalara dahil edilmemiştir.

İndapamid:

İndapamid ile ilgili mutajenite ve karsinojenite testleri negatiftir.

İndapamidin diüretik etkisi, farklı hayvan türlerinde, oral yoldan, en yüksek dozda (terapötik dozun 40-8000 katı) uygulandığında artmaktadır. İntravenöz ve intraperitoneal uygulanan indapamidin akut toksisite çalışmalarındaki zehirlenme ile ilgili ana semptomları, indapamidin farmakolojik etkisi ile ilgilidir. (Bradipne ve periferik vazodilatasyon).

Üreme toksisite çalışmalarında herhangi bir embriyotoksisite veya teratojenisite izlenmemiştir.

Erkek veya dişi sıçanlarda fertilite bozulmamıştır.

Amlodipin:

Üreme toksisitesi:

Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmaları, insanlarda mg/kg bazda önerilen maksimum dozun 50 misli kadar dozlarda, doğum tarihinin ileri bir tarihe ötelendiğini (gecikmiş doğum eylemi), doğum süresinin uzadığını, yavru sağkalımının azaldığını ortaya koymuştur.

Fertilite bozukluğu:

Amlodipin ile 10 mg/kg/gün dozda (insanlara mg/m² bazda önerilen maksimum doz olan 10 mg dozun 8 misli*) tedavi edilen sıçanların (erkeklerde çiftleşme zamanından 64 gün ve dişilerde 14 gün öncesinde) doğurganlığı üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. Sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada, erkek sıçanlar 30 gün boyunca mg/kg bazında insan dozuna benzer dozlarda amlodipin besilat ile tedavi edilmiştir. Bu durumda plazmada folikül uyarıcı hormon ve testosteron azalmış, sperm yoğunluğu, olgun spermatit ve sertoli hücresi sayısı azalmıştır.

Karsinojenez ve mutajenez:

İki yıl boyunca günlük 0,5, 1,25, ve 2,5 mg/kg/gün doz seviyelerini sağlayan konsantrasyonlarla diyetinde amlodipin alan sıçan ve fareler karsinojenez kanıtı yaşamamıştır. En yüksek doz (farelerde mg/m² bazında önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg ile benzer iken sıçanlarda iki mislidir) fareler için tolere edilen maksimum doza yakinken sıçanlarda bu durum geçerli değildir. Mutajenite çalışmaları gen veya kromozom seviyelerinde ilaçla alakalı etkiler ortaya çıkarmamıştır.

* 50 kg hasta ağırlığı baz alınarak

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek:

Hipromelloz (E464),
Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı),
Magnezyum stearat (E572),
Povidon (E1201),
Kolloidal anhidrik silis,
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat,
Selüloz mikrokristalin (E460),
Kroskarmelloz sodyum (E468),
Prejelatinize mısır nişastası.

Film-kaplama:

Gliserol (E422),
Hipromelloz (E464),
Makrogol 6000,
Magnezyum stearat (E572),
Titanyum dioksit (E-171).

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Alüminyum 2x15'lik blisterlerde toplam 30 adet film kaplı tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İmha için özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile,
Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
Beybi Giz Kule, Meydan Sok. No. 1 Kat: 22, 23
Maslak, İstanbul
Tel: 0212 329 14 00
Faks: 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

2016/622

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 06.08.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ