

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Natrixam 1,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Natrixam 1,5 mg/10 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Natrixam 1,5 mg/5 mg: Jedna tableta sadrži 1,5 mg indapamida i 6,935 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Natrixam 1,5 mg/10 mg: Jedna tableta sadrži 1,5 mg indapamida i 13,87 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (104,5 mg u Natrixamu 1,5 mg/5 mg i 104,5 mg u Natrixamu 1,5 mg/10 mg)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Natrixam 1,5 mg/5 mg: Bijela, okrugla, filmom obložena, dvoslojna tableta s prilagođenim oslobađanjem promjera 9 mm s utisnutom oznakom  na jednoj strani.

Natrixam 1,5 mg/10 mg: Ružičasta, okrugla, filmom obložena, dvoslojna tableta s prilagođenim oslobađanjem promjera 9 mm s utisnutom oznakom  na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Natrixam je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom indapamida i amlodipina u istim dozama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednu tabletu kao pojedinačnu dozu jednom dnevno, po mogućnosti ujutro, progutati cijelu s čašom vode, bez žvakanja.

Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za započinjanje terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, titiranje treba provesti s pojedinačnim komponentama.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Natrixama u djece i adolescenata nisu utvrđene. Podaci nisu dostupni. *Bolesnici s oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4):*

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) liječenje je kontraindicirano.

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2):

Starije osobe mogu se liječiti Natrixamom u skladu s funkcijom bubrega.

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4):

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre liječenje je kontraindicirano.

Preporuke za doziranje amlodipina nisu utvrđene u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre; stoga pri odabiru doze treba biti oprezan i započeti s nižom dozom (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari, na druge sulfonamide, na dihidropiridinske derivate ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)
- hepatična encefalopatija ili teško oštećenje funkcije jetre
- hipokalijemija
- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. aortna stenoza visokog stupnja)
- hemodinamski nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Hepatična encefalopatija:

Kada je oštećena funkcija jetre, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, osobito u slučajevima neuravnoteženosti elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju koja može preći u hepatičnu komu. Zbog prisutnosti indapamida, primjenu Natrixama treba odmah prekinuti ako se ovo pojavi.

Fotosenzibilnost:

Opisani su slučajevi fotosenzibilnih reakcija vezani uz primjenu tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8.) Ukoliko se reakcija fotosenzibilnosti javi tijekom primjene lijeka, preporučuje se prekid liječenja. No, ako se ponovno liječenje diuretikom smatra neophodnim, preporuka je zaštititi dijelove kože izložene suncu ili umjetnim UVA-zrakama.

Mjere opreza pri uporabi

Hipertenzivna kriza:

Sigurnost primjene i djelotvornost amlodipina nisu utvrđeni u hipertenzivnoj krizi.

Ravnoteža vode i elektrolita:

- Razina natrija u plazmi:

Razinu natrija treba odrediti prije liječenje i zatim u redovitim razmacima. Sniženje razine natrija u plazmi na početku može biti asimptomatsko pa je ključno redovito praćenje. Određivanje razine mora biti učestalije u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Svako liječenje diureticima može izazvati hiponatrijemiju koja ponekad može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom odgovorne su za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka je blagi.

- Razina kalija u plazmi:

Deplecija kalija s hipokalijemijom predstavlja glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalijemije. Rizik pojave hipokalijemije (< 3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih skupina kao što su starije osobe i/ili pothranjene osobe, osobe koje uzimaju više lijekova, cirotični bolesnici s edemom i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajivanjem srca.

Kod takvih slučajeva hipokalijemija povećava kardijalnu toksičnost srčanih glikozida i rizik pojave aritmija.

Kod pojedinaca koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju predisponirajući faktor za nastup teških poremećaja ritma, posebno potencijalno fatalne *torsades de pointes*.

U svim gore navedenim slučajevima je potrebno učestalije određivanje razine kalija. Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba obaviti tijekom prvog tjedna liječenja.

Utvrđivanje hipokalijemije zahtijeva odgovarajuću korekciju. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

- Razina magnezija u plazmi

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

- Razina kalcija u plazmi:

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blagu i prolaznu hiperkalcemiju. Znatno povišena razina kalcija može biti povezana s prethodno nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. U tom slučaju liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

Glukoza u krvi:

Zbog prisutnosti indapamida, kontrola glukoze u krvi važna je kod dijabetičara, osobito ako je prisutna hipokalijemija.

Zatajivanje srca:

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici s teškim popuštanjem srca (NYHA klase III i IV) prijavljena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebom. Antagonisti kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primijeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik od kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Funkcija bubrega:

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kad je bubrežna funkcija uredna ili samo blago oštećena (razina kreatinina manja od približno 25 mg/l odnosno 220 μmol/l za odrasle osobe). U starijih osoba vrijednost razine kreatinina u plazmi trebaju se odrediti ovisno o dobi, tjelesnoj težini i spolu bolesnika.

Hipovolemija zbog gubitka vode i natrija, izazvana djelovanjem diuretika na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može dovesti do povećane razine ureje i kreatinina u krvi. Ova

prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema posljedice za osobe s normalnom funkcijom bubrega, međutim može pogoršati postojeće oštećenje funkcije bubrega.

Amlodipin se može u bolesnika sa zatajenjem bubrega primijeniti u normalnim dozama. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može dijalizirati.

Učinci Natrixama nisu ispitani u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Kod oštećenja bubrega, doze Natrixama bi trebale pratiti doze zasebnih komponenata uzetih pojedinačno.

Mokraćna kiselina:

Zbog prisutnosti indapamida, kod hiperuricemičnih bolesnika povećana je sklonost napadima gihta.

Funkcija jetre:

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre, te još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga se amlodipin mora uvoditi s najnižom dozom te uz oprez kod uvođenja kao i kod povećavanja doze.

Učinak Natrixama nije ispitan kod jetrene disfunkcije. Uzimajući u obzir učinak indapamida i amlodipina, Natrixam je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre i uz oprez kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta:

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili penicilin.

Sportaši

Za sportaše je važno da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju kod testiranja na doping.

Starije osobe

Starije osobe mogu se liječiti Natrixamom u skladu s funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Natrixam se ne smije primjenjivati kod bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom.

Razina natrija

Natrixam sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezano s indapamidom:

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Litij:

Povišena razina litija u plazmi uz znakove predoziranja, npr. pri neslanoj dijeti (smanjeno izlučivanje litija mokraćom). Ako je liječenje diureticima ipak neophodno, potrebno je pažljivo praćenje razine litija u plazmi i prilagođavanje doze.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uporabi:

Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes kao što su, ali nisu ograničeni na:

- antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij),
- neki antipsihotici:

fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),

benzamidi (npr. amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)

butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol)

ostali antipsihotici (npr. pimozid),

ostali lijekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin).

Povećani rizik od ventrikularnih aritmija, osobito *torsades de pointes* (hipokalijemija je čimbenik rizika).

Praćenje razine kalija i njegovu korekciju treba obaviti ako je to potrebno prije uvođenja ove kombinacije. Praćenje kliničke slike, elektrolita u plazmi te EKG-a.

Koristite lijekove koji ne uzrokuju torsades de pointes u prisutnosti hipokalijemije.

Nesteroidni antireumatici (sistemska primjena) uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2, visoke doze acetilsalicilne kiseline (≥ 3 g/dan):

Moguće smanjenje antihipertenzivnoga učinka indapamida.

Rizik od akutnog zatajenja bubrega kod dehidriranih bolesnika (smanjena glomerulska filtracija).

Hidrirati bolesnika; pratite funkciju bubrega od početka liječenja.

Inhibitori konvertaze angiotenzina (ACE-inhibitori):

Rizik od nagle hipotenzije i/ili akutnog zatajenja bubrega ako se liječenje ACE inhibitorima započinje kod već postojeće deplecije natrija (osobito u osoba sa stenozom bubrežne arterije).

Kod hipertenzije, kada je prethodno liječenje diureticima moglo izazvati gubitak natrija treba:

- ili prekinuti primjenu diuretika 3 dana prije početka liječenja ACE-inhibitorom i po potrebi ponovo uvesti diuretik s hipokalijemijskim djelovanjem;
- ili dati male početne doze ACE-inhibitora i postepeno ih povećavati.

Kod kongestivnog zatajenja srca početi s vrlo niskom dozom ACE inhibitora, eventualno tek nakon smanjenja doze već uvedenoga hipokalijemijskoga diuretika.

U svim slučajevima pratite funkciju bubrega (kreatinin u plazmi) tijekom prvih tjedana liječenja ACE inhibitorom.

Ostali lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju: amfotericin B (iv.), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primjena), tetrakosaktid, stimulirajući laksativi:

Povećani rizik od hipokalijemije (aditivni učinak).

Praćenje razine kalija i po potrebi korekcija. Posebna pozornost potrebna je u slučajevima istodobnog liječenja sa srčanim glikozidima. Trebaju se primjenjivati nestimulativni laksativi.

Pripravci digitalisa:

Hipokalijemija stvara i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa.

Potrebno je pratiti kalij i magnezija u plazmi i EKG te po potrebi prilagoditi liječenje.

Baklofen:

Pojačan antihipertenzivni učinak.

Potrebno je hidrirati bolesnika; praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja.

Alopurinol:

Istodobna primjena s indapamidom može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kombinacije koje je potrebno razmotriti:

Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):

Dok su ove racionalne kombinacije u nekih bolesnika korisne, mogu se ipak pojaviti hipokalijemija ili hiperkalijemija (pogotovo u bolesnika s bubrežnim zatajenjem ili šećernom bolešću). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG, i ako je potrebno, revidirati liječenje.

Metformin:

Povećani rizik od metforminom inducirane laktacidoze kao posljedica mogućeg zatajenja funkcije bubrega povezanog sa primjenom diuretika, osobito diuretika Henleove petlje. Ne smije se primjenjivati metformin kada razina kreatinina u plazmi premašuje 15 mg/l (135 µmola/l) kod muškaraca i 12 mg/l (110 µmola/l) kod žena.

Jodirano kontrastno sredstvo:

U slučajevima dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećani rizik pojave akutnog bubrežnog zatajenja, posebno kada se koriste visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva.

Rehidracija se treba obaviti prije primjene jodirane komponente.

Antidepresivi imipraminskog tipa, neuroleptici:

Povećani antihipertenzivni učinak i povećani rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

Kalcij (soli):

Rizik od hiperkalcijemije zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.

Ciklosporin, takrolimus:

Rizik od porasta kreatinina u plazmi bez promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i ako ne postoji deplecija vode i natrija.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemska primjena):

Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode/natrija izazvano kortikosteroidima).

Povezano s amlodipinom:

Dantrolen (infuzija): u životinja je zabilježena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin kod bolesnika podložnih malignoј hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.

Primjena amlodipina sa grejpom ili sokom od grejpa se ne preporučuje jer se može povećati bioraspoloživost u pojedinih bolesnika što može dovesti do jačeg smanjivanja krvnog tlaka.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4: istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti više naglašen u starijoj populaciji. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4: Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Učinci amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na smanjenje krvnog tlaka doprinose učincima smanjenja krvnog tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR): Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Ciklosporin: Nisu provedena ispitivanja interakcija ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin: Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije na trudnoću i dojenje:

Ne preporučuje se primjena Natrixama tijekom trudnoće.

Primjena Natrixama nije preporučena tijekom dojenja.

Trudnoća

Povezano s indapamidom

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme kod majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu. Osim toga, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi nakon njihovog izlaganja blizu termina poroda.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Povezano s amlodipinom

Sigurnost primjene amlodipina tijekom trudnoće kod ljudi nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost kod visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Povezano s indapamidom

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mlijeko.

Moguća je pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji su povezani, tijekom dojenja, sa smanjenjem pa čak i prestankom laktacije.

Povezano s amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost

Povezano s indapamidom

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti nije pokazalo utjecaj na plodnost mužjaka niti ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Ne očekuje se utjecaj na plodnost u ljudi.

Povezano s amlodipinom

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost su nedostadni. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su neželjeni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Natrixam ima blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima:

- Indapamid ne utječe na budnost, ali se u pojedinim slučajevima mogu javiti razne reakcije povezane s padom tlaka, osobito na početku liječenja ili kad se doda drugi antihipertenzivni lijek. Zbog toga sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti smanjena.
- Amlodipin može imati blago ili umjereno djelovanje na sposobnost vožnje i rada na strojevima. Ako bolesnik koji uzima amlodipin pati od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, sposobnost reagiranja može biti narušena. Stoga se preporuča oprez, osobito na početku terapije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave sa indapamidom i amlodipinom u pojedinačnoj primjeni su hipokalijemija, somnolencija, omaglica, glavobolja, oštećenje vida, diplopija, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, dispneja, bolovi u abdomenu, mučnina, dispepsija, promjene navike pražnjenja crijeva, proljev, konstipacija, makulopapularni osip, oticanje gležnjeva, spazam mišića, edem, umor i slabost.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju indapamidom i amlodipinom koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način: vrlo česte: ($\geq 1/10$); česte: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke: ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke: ($< 1/10\ 000$); nepoznate (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

MeDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Indapamid	Amlodipin
Infekcije i infestacije	Rinitis	-	Manje često

MeDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Indapamid	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Agranulocitoza	Vrlo rijetko	-
	Aplastična anemija	Vrlo rijetko	-
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	-
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	-	Vrlo rijetko -
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija	Često	-
	Hiperglikemija	-	Vrlo rijetko
	Hiperkalcijemija	Vrlo rijetko	-
	Hiponatrijemija ^s hipovolemijom*	Manje često	-
	Hipokloremija	Rijetko	-
	Hipomagnezijemija	Rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	-	Manje često
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	-	Manje često
	Depresija	-	Manje često
	Konfuzno stanje	-	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	-	Često (osobito na početku liječenja)
	Omaglica	-	Često (osobito na početku liječenja)
	Glavobolja	Rijetko	Često (osobito na početku liječenja)
	Tremor	-	Manje često
	Disgeuzija	-	Manje često
	Sinkopa	Nepoznato	Manje često
	Hipoestezija	-	Manje često
	Parestezija	Rijetko	Manje često
	Hipertonija	-	Vrlo rijetko
	Neuropatija, periferna	-	Vrlo rijetko
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	-	Nepoznato
	Mogući nastanak hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije	Nepoznato (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	-
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Nepoznato	Često
	Diplopija	-	Često
	Miopija	Nepoznato	-
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	Nepoznato	-

MeDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Indapamid	Amlodipin
	Efuzija žilnice	Nepoznato	-
	Vid zamućen	Nepoznato	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	-	Manje često
	Vrtoglavica	Rijetko	-
Srčani poremećaji	Palpitacije	-	Često
	Infarkt miokarda	-	Vrlo rijetko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya)	Vrlo rijetko	Manje često
	<i>Torsade de pointes</i> (s mogućim smrtnim ishodom)	Nepoznato (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine		Često
	Hipotenzija	Vrlo rijetko	Manje često
	Vaskulitis	-	Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	Dispneja	-	Često
	Kašalj	-	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	-	Često
	Mučnina	Rijetko	Često
	Povraćanje	Manje često	Manje često
	Dispepsija	-	Često
	Promjena navike pražnjenja crijeva	-	Često
	Suha usta	Rijetko	Manje često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	-	Vrlo rijetko
	Hiperplazije gingive	-	Vrlo rijetko
	Proljev	-	Često
Konstipacija	Rijetko	Često	
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Žutica	-	Vrlo rijetko
	Abnormalna funkcija jetre	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, makulopapularni	Često	-
	Purpura	Manje često	Manje često
	Alopecija	-	Manje često
	Promjene boje kože	-	Manje često
	Hiperhidroza	-	Manje često
	Svrbež	-	Manje često
	Osip	-	Manje često
	Egzantem	-	Manje često
	Angioedem	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Urtikarija	Vrlo rijetko	Manje često
	Toksična epidermalna nekroliza	Vrlo rijetko	Nepoznato

MeDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Indapamid	Amlodipin
	Steven-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Erythema multiforme	-	Vrlo rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	-	Vrlo rijetko
	Quinkeov edem	-	Vrlo rijetko
	Foto-osjetljivost	Opisani su slučajevi fotosenzibilnih reakcija (vidjeti dio 4.4).	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje gležnjeva	-	Često
	Artralgija	-	Manje često
	Mijalgija	Nepoznato	Manje često
	Spazam mišića	Nepoznato	Često
	Slabost mišića	Nepoznato	-
	Rabdomioliza	Nepoznato	-
	Bolovi u leđima	-	Manje često
	Moguće pogoršanje postojećeg sistemskog eritematoznog lupusa	Nepoznato	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaji mokrenja	-	Manje često
	Nikturija	-	Manje često
	Polakiurija	-	Manje često
	Bubrežno zatajenje	Vrlo rijetko	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Erektilna disfunkcija	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	-	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem	-	Vrlo često
	Umor	Rijetko	Često
	Bolovi u prsima	-	Manje često
	Astenija	-	Često
	Bol	-	Manje često
	Opće loše stanje	-	Manje često
Pretrage	Porast tjelesne težine	-	Manje često
	Smanjenje tjelesne težine	-	Manje često
	Produljen QT interval u elektrokardiogramu	Nepoznato (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-
	Povišena razina glukoze	Nepoznato Treba vrlo pažljivo odvagati da li je liječenje ovim diureticima u bolesnika s gihtom ili dijabetesom prikladno	-

MeDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Indapamid	Amlodipin
	Povišena razina mokraćne kiseline	Nepoznato Treba vrlo pažljivo odvagati da li je liječenje ovim diureticima u bolesnika s gihtom ili dijabetesom prikladno	-
	Povišenje razine enzima jetre	Nepoznato	Vrlo rijetko**

* odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju; istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze, incidencija i jačina ovog učinka je slaba.

** uglavnom povezano s kolestazom

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.
- indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka nacionalnog sustava prijave nuspojave:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju s Natrixamom u ljudi.

Za indapamid:

Simptomi

Nije ustanovljena toksičnost indapamida do doze od 40 mg, tj. doze koja je 27 puta veća od terapijske. Znakovi akutnoga trovanja u prvom se redu manifestiraju poremećajem ravnoteže vode i elektrolita (hiponatrijemija, hipokalijemija). Od kliničkih pojava moguće su mučnina, povraćanje, hipotenzija, grčevi, vrtoglavica, omamljenost, smetenost, poliurija ili oligurija sve do anurije (zbog hipovolemije).

Liječenje

Početne mjere moraju uključiti brzu eliminaciju uzetoga lijeka (uzetih lijekova) ispiranjem želuca i/ili davanjem aktivnoga ugljena, a zatim uspostavljanje normalne ravnoteže vode i elektrolita u specijaliziranoj ustanovi.

Za amlodipin:

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Simptomi

Dostupni podaci ukazuju na to da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Zabilježeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje funkcije srca i disanja, povišen položaj ekstremiteta i pažljivo praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučene mokraće.

Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnoga tonusa i krvnoga tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

Lavaža želuca može biti korisna u nekim slučajevima. Primjena aktivnog ugljena unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina značajno je smanjila apsorpciju amlodipina u zdravih dobrovoljaca.

Kako se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kalcijски inhibitori i diuretici, ATC oznaka: C08GA02

Mehanizam djelovanja

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan skupini tiazidnih diuretika, koji djeluje tako da inhibira reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu. On povećava izlučivanje natrija i klorida u urin i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja faze II i III u kojima je korištena monoterapija indapamidom pokazala su antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata pri dozama kod kojih je diuretički učinak bio blag.

Antihipertenzivni učinak indapamida povezan je s poboljšanjem rastezljivosti arterija i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Kad se prekorači određena doza tiazidnog ili tiazidima srodnog diuretika, antihipertenzivni učinak se dalje ne povećava, ali se pojačavaju nuspojave. Ako liječenje nije učinkovito, ne treba povećavati dozu.

Osim toga, dokazano je da indapamid u hipertenzivnih bolesnika kratkoročno, srednjoročno ni dugoročno:

- ne interferira s metabolizmom masti: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola;
- ne interferira s metabolizmom ugljikohidrata čak ni u dijabetičkih bolesnika s hipertenzijom.

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza amlodipina na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Amlodipin nije povezan s nikakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci Natrixama na morbiditet i mortalitet nisu istraženi.

U slučaju amlodipina, randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta i mortaliteta pod nazivom *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* provedeno je s ciljem usporedbe novijih lijekova: amlodipin 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10 - 40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi 12,5 - 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom, starijih od 55 godina, koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnostificiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarni ishod bio je kombiniran od fatalne koronarne bolesti srca ili ne-fatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i terapije koja se temeljila na klortalidonu: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajivanja srca (komponenta složenog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda), bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom grupom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Ipak, nije bilo značajne razlike u ukupnoj smrtnosti zbog svih uzoraka između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni Natrixama u djece.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Natrixama u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena indapamida i amlodipina ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u odnosu na njihovu odvojenu primjenu.

Indapamid:

Indapamid 1.5 mg se daje u obliku s prilagođenim oslobađanjem, koji se zasniva na matriks sustavu u kojem je djelatna tvar dispergirana unutar nosača koji omogućava kontinuirano oslobađanje indapamida.

Apsorpcija:

Oslobodeni dio indapamida brzo se i potpuno apsorbira u probavnomu sustavu.

Hrana blago povećava brzinu apsorpcije, ali nema utjecaj na količinu apsorbiranoga lijeka.

Vršna serumska koncentracija poslije jednokratne doze nastaje 12 sati nakon uzimanja lijeka, a ponovljena doza smanjuje variranje serumске koncentracije između dviju doza. Postoje intraindividualne razlike.

Distribucija:

Vežanje indapamida na proteine plazme iznosi 79%.
Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 14 do 24 sata (prosječno 18 sati).
Ravnotežno stanje postiže se poslije 7 dana.
Višekratne doze ne dovode do nakupljanja lijeka.

Eliminacija:

Pretežno se izlučuje putem mokraće (70% doze) i stolice (22% doze) u obliku neaktivnih metabolita.

Osobe s visokim rizikom:

Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Amlodipin:

Amlodipin se nalazi u obliku sa neposrednim oslobađanjem doze.

Apsorpcija, distribucija, vežanje za proteine plazme:

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon primjene. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%, a volumen raspodjele otprilike 21 l/kg. Ispitivanja in vitro pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipna vežano za proteine plazme.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalni poluživot izlučivanja iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10% nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci koji se odnose na primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s jetrenom insuficijencijom imaju niži klirens amlodipina što rezultira produljenim poluživotom i porastom AUC-a od približno 40 – 60%.

Primjena u starijih

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a to uzrokuje povećanje AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme izlučivanja. Preporučeno doziranje je jednako kod starijih osoba, iako se pažljivo treba povisivati doza. Porast AUC-u i poluvremena izlučivanja u bolesnika s kongestivnim zatajavanjem srca bilo je očekivano za ispitivanu starosnu skupinu bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja s Natrixamom nisu provedena.

Indapamid:

Najveće doze koje su peroralno davane životinjama raznih vrsta (40 do 8 000 puta veće od terapijskih doza) pokazale su pojačano diuretsko djelovanje indapamida. Glavni simptomi trovanja u ispitivanjima akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učincima indapamida, npr. bradipneja i periferna vazodilatacija.

Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima.

Reproduktivna ispitivanja na štakorima, miševima i kunićima nisu pokazala embriotoksične ili teratogene učinke.

Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Amlodipin:

Reproduktivna toksikologija

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su odgođeno vrijeme okota, produljen porod kao i smanjenje broja preživjelih plodova pri dozama otprilike 50 puta veća od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) s dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za čovjeka od 10 mg, izračun na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima, mužjaci su tretirani amlodipinbesilatom tijekom 30 dana dozom koja je usporediva s ljuskom dozom, izračun na bazi mg/kg. Rezultati su pokazali smanjenje koncentracije folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona, smanjenje gustoće sperme kao i smanjenje broja zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Ispitivanje na štakorima i miševima koji su tretirani amlodipinom u hrani tijekom 2 godine, čije koncentracije su izračunate da osiguraju dnevnu dozu od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazala karcinogenost. Najviša doza (za miša slična te za štakora 2 puta veća od maksimalne preporučene terapijske doze od 10 mg na bazi mg/m²) je bila blizu maksimalne podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

* bazirano na težini bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

hipromeloza (E464)

laktoza hidrat

magnezijev stearat (E572)

povidon (E1201)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

celuloza, mikrokristalična (E460)

karmelozanatrij, umrežena (E468)

kukuruzni škrob, prethodno geliran

Film ovojnica tablete:

glicerol (E422)

hipromeloza (E464)

željezov oksid, crveni (E172) (samo u tabletama Natrixam 1,5 mg/10 mg)

makrogol 6000

magnezijev stearat (E572)

titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Aluminij blisteri:

1x15 (15) tableta, 2x15 (30) tableta, 4x15 (60) tableta, 6x15 (90) tableta, 7x14 (98) tableta

Bočice od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem s navojem:

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Servier Pharma d.o.o.
Ulica Grge Tuškana 37
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Natrixam 1,5 mg/5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-053397374
Natrixam 1,5 mg/10 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-921621992

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. travnja 2015./02. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. listopada 2024.