

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NATRİXAM 1.5mg / 5 mg değiştirilmiş salımlı tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

- 1.5 mg indapamid,
- 6.935 mg amlodipin besilat (5 mg amlodipine eşdeğer).


Yardımcı maddeler:

- Laktoz monohidrat 104.5 mg
- Kroskarmelloz sodyum 10.5 mg
- Gliserol 0.61922 mg
-

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NATRİXAM, 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 NATRİXAM tablettir.

Sabit doz kombinasyonu başlangıç tedavisi için uygun değildir.

Pozoloji değişikliği gerektiği titrasyon bireysel bileşenlerle 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 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk),
- Karaciğer ensefalopatisi ya da şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Hipokalemi,
- Laktasyon,
- 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 karaciğer ensefalopatisine 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 güvenilirlik ve etkililiği bilinmemektedir.

Su ve elektrolit dengesi:

- Plazma sodyum:

Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra belirli aralıklarla ölçülmelidir. Herhangi bir diüretik tedavisi bazen çok ciddi sonuçlara sebebiyet veren hiponatremiye neden olabilir. 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).

- Plazma potasyum:

Hipokalemiye bağlı olan potasyum kaybı tiyazid ve benzeri olan diüretiklerin en büyük riskidir. Hipokaleminin başlama riski (<3.4 mmol/l) belli yüksek risk popülasyonunda önlenmelidir; (yaşlı, kötü beslenmiş veya çoklu ilaç tedavisi gören ödemli ve asidozu olan sirozlu hastalar, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda). 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.

- 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 hiperparatiroidizmeye bağlı aşikar hiperkalsemi olabilir.

Tedavi, paratiroid fonksiyonunun araştırılmasından önce sona erdirilmelidir.

- Kan glikozu:

Diyabetiklerde ve özellikle de hipokalemi durumlarında, indapamid içerdiği için kanda glikoz 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 kreatinin düzeyleri < yaklaşık 25 mg/l'den düşük, yani <220 µmol/l olduğu durumlarda). Yaşlı hastalarda, plazma kreatinin değerleri 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 değişiklikler, böbrek yetmezliğinin derecesi ile korelasyon göstermez. Amlodipin diyaliz edilemez.

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

- Ürik asit:

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

- Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda amlodipinin yarı-ömrü uzamaktadır ve EAA (eğrinin altındaki alan) değerleri 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 NATRİXAM kombinasyonunun etkisi test edilmemiştir. İndapamid ve amlodipinin etkisi göz önüne alınarak, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda NATRİXAM kontrendikedir. Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli olunmalıdır.

- Yaşlılarda:

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

- Yardımcı maddeler:

Bu ilaç, 104.5 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans problemleri, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar, bu ilacı almamalıdır.

NATRİXAM her tablette 10.5 mg kroskarmelloz sodyum içermektedir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

- Sporcularda:

Bu ilacın aktif maddesi (indapamid) antidoping testleri sırasında pozitif reaksiyon verebilir. Sporcularda dikkatli olunması 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:

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

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.

- NSAİ (sistemik yoldan), selektif COX-2 inhibitörleri ve yüksek doz salisilatlar (>3g/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 arttırılır.

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 diğerk hipokalemik maddeler: amfoterisin B (IV), gluko ve mineralakortikoidler (sistemik yoldan), tetrakosaktid, stimulan laksatifler:

Hipokalemi riski artar (sinerjik etki).

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

- Dijitalis preperatları:

Hipokalemi, dijitalerin toksik etkilerine zemin hazırlar.

Kanda potasyum 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 izlenerek, gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

- Metformin:

Diüretikler ve özellikle loop diüretikler ile ilişkilendirilmiş fonksiyonel renal yetmezlik olasılığı nedeniyle oluşan metformine bağlı laktik asidoz riskinde artış.

Plazma kreatinin seviyesi erkeklerde 15 mg/l (135 mikromol/l) ve kadınlarda 12 mg/l (110 mikromol/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.

Iyotlu bileşiğin tatbikinden önce rehidratasyon önerilir.

- Imipramin benzeri antidepresanlar, nöroleptikler:

Antihipertansif etki ve ortostatik hipotansiyon (aditif etki) riskini arttırırlar.

- 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 etkide 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.

- CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki etkilerine dair veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicileriyle (mesela rifampisin, hypericum perforatum) birlikte kullanılması amlodipinin plazma konsantrasyonunun azalmasına yol açabilir. Amlodipin ile CYP3A4 indükleyicilerin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Amlodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

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

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

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:

NATRİXAM gebelik döneminde tavsiye edilmemektedir.

İndapamid:

İndapamid kullanımı ile ilgili gebe kadınlar üzerinde yeterli bilgi (300 gebelik vakasından az) bulunmamaktadır. İndapamid kullanımı ile ilgili gebeliğin üçüncü trimesterinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa, maternal plazma hacmi ve uteroplental kan akışında azalma ve buna bağlı olarak

feto-plasental 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:

NATRİXAM emzirme sırasında kontrendikedir.

İndapamid:

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

Amlodipin:

Amlodipinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

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 blokerleri 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

NATRİXAM'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: somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, palpitasyon, kızarma, karın ağrısı, bulantı, ayak bileğinde ödem, ödem ve yorgunluk.

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 $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
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	Alerjik reaksiyonlar	-	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi	Yaygın: Yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %10'unda hipokalemi (plazma potasyum <3.4 mmol/l) görülmüştür. 4-6 haftalık tedavi sonunda % 4 hastada ise plazma potasyum < 3.2mmol/l'tir. 12 haftalık tedavi sonunda plazma potasyum konsantrasyonundaki ortalama azalma 0.23 mmol/l'dir.	
	Hiperglisemi		Çok seyrek
	Hiperkalsemi	Çok seyrek	-
	Hiponatremi, hipovolemi* ile	Bilinmiyor	
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia	-	Yaygın olmayan
	Duygudurum değişiklikleri (anksiyete dahil)	-	Yaygın olmayan
	Depresyon	-	Yaygın olmayan
	Konfüzyon	-	Seyrek

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans	-	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Baş dönmesi	-	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Baş ağrısı	Seyrek	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Tremor	-	Yaygın olmayan
	Disgözi	-	Yaygın olmayan
	Senkop	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Hipoestezi	-	Yaygın olmayan
	Parestezi	Seyrek	Yaygın olmayan
	Vertigo	Seyrek	-
	Hipertoni	-	Çok seyrek
	Periferel nöropati	-	Çok seyrek
	Ekstrapiramidal sendrom (bozukluk)	-	Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Görme rahatsızlığı (diplopi dahil)	-	Yaygın olmayan
	Miyopi	Bilinmiyor	-
	Bulanık görme	Bilinmiyor	-
	Görme bozuklukları	Bilinmiyor	
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus	-	Yaygın olmayan
Kalp hastalıkları	Çarpıntı	-	Yaygın
	Miyokart enfarktüsü		Çok seyrek
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)	Çok seyrek	Çok seyrek
	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	Kızarma	-	Yaygın
	Hipotansiyon (ve hipotansiyonla alakalı etkiler)	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Vaskülit	-	Çok seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	-	Yaygın olmayan
	Rinit	-	Yaygın olmayan
	Öksürük	-	Çok seyrek
Gastro-intestinal hastalıklar	Karın ağrısı	-	Yaygın
	Bulantı	Seyrek	Yaygın
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Dispepsi	-	Yaygın olmayan
	Bağırsak alışkanlıklarının değişmesi (kabızlık ve ishal dahil)	-	Yaygın olmayan
	Ağız kuruluğu	Seyrek	Yaygın olmayan
	Pankreatit	Çok seyrek	Çok seyrek
	Gastrit	-	Çok seyrek
	Gingival hiperplazi	-	Çok seyrek
	Kabızlık	Seyrek	Yaygın olmayan
Hepatobilyer hastalıklar	Hepatit	Bilinmiyor	Çok seyrek
	Sarılık	-	Çok seyrek
	Hepatik enzimlerde artış	Bilinmiyor	Çok seyrek**
	Anormal hepatic fonksiyon	Çok seyrek	-
	Hepatik yetmezlik durumunda hepatic ensefalopati başlama ihtimali (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)	Bilinmiyor (bkz. 4.3 ve 4.4)	-

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	Çok seyrek
	Toksik epidermik nekroliz	Çok seyrek	-
	Stevens-Johnson Sendromu	Çok seyrek	Çok seyrek
	Eritema multiforme	-	Çok seyrek
	Eksfoliyatif dermatit	-	Çok seyrek
	Quincke ödemi	-	Çok seyrek
	Fotosensitivite reaksiyonları	Fotosensitivite reaksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4)	Çok seyrek
Önceden var olan akut dissemine lupus eritematozusun kötüleşme ihtimali	Bilinmiyor	-	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Ayak bileğinde şişme	-	Yaygın
	Artralji	-	Yaygın olmayan
	Miyalji	-	Yaygın olmayan
	Kas krampları	-	Yaygın olmayan
	Sırt ağrısı	-	Yaygın olmayan

MedDRA sistem organ sınıfı	İstenmeyen etkiler	Sıklık	
		İndapamid	Amlodipin
Renal ve üriner hastalıklar	Miktürisyon bozukluğu		Yaygın olmayan
	Noktüri	-	Yaygın olmayan
	İşeme sıklığında artış	-	Yaygın olmayan
	Renal yetmezlik	Çok seyrek	-
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	İmpotans	-	Yaygın olmayan
	Jinekomasti	-	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ödem	-	Yaygın
	Halsizlik	Seyrek	Yaygın
	Göğüs ağrısı	-	Yaygın olmayan
	Asteni	-	Yaygın olmayan
	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)	-
	Tedavi sırasında kanda glukoz artışı ve kanda ürik asit artışı	Bilinmiyor Gut veya diyabet hastalarında diüretiklerin uygunluğu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.	

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

**Genellikle kolestaz ile uyumlu.

Süpheli 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:

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.

Belirtiler: 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.

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:

Selektif 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 arterioler 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) hiçbir etkisi yoktur,
- Diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizması üzerinde hiçbir 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 ögesi değildir.

Amlodipin ile plazma lipid seviyelerindeki herhangi bir değişiklik veya metabolik advers etkiler meydana gelmemiştir ve astım, diyabet ve gut hastalarında kullanılması uygundur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

NATRİXAM ile morbidite ve mortalite üzerinde çalışılma 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 NATRİXAM kullanımına ilişkin bilgi mevcut değildir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

NATRİXAM:

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

İndapamid:

1.5 mg indapamid sürekli salınım sağlayan matris sisteminden oluşup uzun süreli salınım sağlamaktadır.

Emilim:

Salınan 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).

Sabit duruma 7 gün sonra ulaşır.

Tekrarlanan uygulamalar birikime neden olmaz.

Metabolizma 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 ve biyoyararlanım:

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 güvenlilik verileri:

NATRIXAM klinik olmayan çalışmalara dahil edilmemiştir.

İndapamid:

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).

İndapamid ile ilgili mutajenite ve karsinojenite testleri negatiftir.

Sıçan, fare ve tavşanlarda yapılan üreme toksisite çalışmalarında herhangi bir embriyonik veya teratojenik etki izlenmemiştir.

Erkek veya dişi sıçanlarda fertilitate 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,

Magnezyum stearat (E572),

Povidon (E1201),

Kolloidal anhidrik silis,

Kalsiyum hidrojen fosfat dehidrat,

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 niteliđi ve içeriđi

PVC/Alüminyum blisterlerde 2x15 (30), film kaplı tabletler.

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

İmha için özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

“Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”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,

34398 Maslak, İstanbul

Tel: 0212 329 14 00, Faks: 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

29.08.2016

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

2016/623

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ