

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natrixam 1,5 mg / 5 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Natrixam 1,5 mg / 10 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natrixam 1,5 mg / 5 mg: Eén tablet bevat 1,5 mg indapamide en 6,935 mg amlodipinebesilaat equivalent aan 5 mg amlodipine.


Natrixam 1,5 mg / 10 mg: Eén tablet bevat 1,5 mg indapamide en 13,87 mg amlodipinebesilaat equivalent aan 10 mg amlodipine.


Hulpstof met bekend effect: 104,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Natrixam 1,5 mg / 5 mg: Witte, ronde, filmomhulde, dubbellaagse tablet met gereguleerde afgifte met een diameter van 9 mm aan een kant gegraveerd met .

Natrixam 1,5 mg / 10 mg: Roze, ronde, filmomhulde, dubbellaagse tablet met gereguleerde afgifte met een diameter van 9 mm aan een kant gegraveerd met .

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Natrixam is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten die reeds indapamide en amlodipine innemen, tegelijkertijd en met dezelfde dosis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet per dag als enkele dosis, bij voorkeur in te nemen in de ochtend, in zijn geheel door te slikken met water. Tablet dient niet te worden gekauwd.

De vaste dosiscombinatie is niet geschikt voor aanvangsbehandeling.

Indien een verandering in de dosering nodig is, dient titratie te worden gedaan met de individuele componenten.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Natrixam bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4):

Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring onder 30 ml/min), is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Oudere personen (zie rubriek 4.4 en 5.2):

Oudere personen kunnen worden behandeld met Natrixam conform de nierfunctie.

Patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4):

Bij ernstige leverfunctiestoornis is behandeling gecontra-indiceerd.

Doseringsaanbevelingen van amlodipine zijn niet vastgesteld bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis; daarom is voorzichtigheid geboden bij het selecteren van de dosis en dient deze aan de lage kant van het doseringsbereik te worden gestart (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere sulfonamiden, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstig nierfalen (creatinineklaring onder 30 ml/min)
- hepatische encefalopathie of ernstige leverfunctiestoornis
- hypokaliëmie
- borstvoeding
- ernstige hypotensie
- shock (inclusief cardiogene shock)
- obstructie van het linker ventriculaire uitstroomtraject (bijv. aanzienlijke aortastenose)
- hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocard-infarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Leverencefalopathie:

Bij leverfunctiestoornis kunnen aan thiazide verwante diuretica leverencefalopathie veroorzaken, met name in geval van verstoord elektrolytevenwicht. In verband met de aanwezigheid van indapamide, moet wanneer dit gebeurt onmiddellijk worden gestopt met de toediening van Natrixam.

Fotosensibiliteit:

Gevallen van fotosensibiliteitsreacties zijn gerapporteerd met thiaziden en aan thiazide verwante diuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensibiliteitsreactie optreedt tijdens de behandeling, is het raadzaam te stoppen met de behandeling. Wanneer men van mening is dat het noodzakelijk is het diureticum opnieuw toe te dienen, wordt geadviseerd aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde gebieden te beschermen.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Hypertensieve crisis:

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij een hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Water- en elektrolythuishouding:

- Plasmanatrium:

Dit moet vóór aanvang van de behandeling worden gemeten, vervolgens met regelmatige tussenpozen. Elke behandeling met diuretica kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige consequenties. De daling in plasmanatrium kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en regelmatig controleren is daarom essentieel en dient zelfs frequenter te zijn bij ouderen en patiënten met cirrose (zie rubriek 4.8 en 4.9).

- **Plasmakalium:**

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is het belangrijkste risico van thiazide- en verwante diuretica. Het risico van het ontstaan van hypokaliëmie (< 3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde populaties met een hoog risico, d.w.z. de ouderen, ondervoed en/of met meerdere medicaties, cirrotische patiënten met oedeem en ascites, patiënten met aandoeningen van de coronaire vaten en patiënten met hartfalen. In deze situatie verhoogt hypokaliëmie de harttoxiciteit van digitalispreparaten en de risico's van aritmieën.

Personen met een lang QT-interval lopen ook risico, ongeacht of de origine congenitaal of iatrogeen is. Hypokaliëmie, evenals bradycardie, is dan een predisponerende factor bij het ontstaan van ernstige aritmieën, met name mogelijk fatale *torsades de pointes*.

Frequenter controleren van plasmakalium is in alle hierboven aangegeven situaties nodig. De eerste meting van plasmakaliumspiegels dient gedurende de eerste week na de aanvang van de behandeling te worden verkregen.

Detectie van hypokaliëmie heeft zijn correctie nodig.

- **Plasmacalcium:**

Thiazide en gerelateerde diuretica kunnen calciumuitscheiding in de urine verlagen en een lichte en tijdelijke stijging in plasmacalcium veroorzaken. Manifeste hypercalciëmie kan het gevolg zijn van eerder niet herkende hyperparathyreoïdie.

Behandeling dient te worden gestopt vóór het onderzoek van de bijnierschilddrievulfunctie.

Bloedglucose:

Als gevolg van de aanwezigheid van indapamide, is het controleren van bloedglucose belangrijk bij diabetici, met name in aanwezigheid van hypokaliëmie.

Hartfalen:

Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met hartfalen. In een langdurig, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger bij de met amlodipine behandelde groep dan bij de placebogroep. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van calciumkanaalblockers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, daar zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Nierfunctie:

Thiazide- en verwante diuretica zijn alleen volledig effectief wanneer de nierfunctie normaal is of slechts minimaal is verstoord (plasmacreatinine onder spiegels van ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 µmol/l bij een volwassene). Bij ouderen moet deze plasmacreatinine worden aangepast in relatie tot leeftijd, gewicht en geslacht.

Hypovoliëmie, secundair aan het verlies van water en natrium geïnduceerd door het diureticum bij het begin van de behandeling veroorzaakt een vermindering in glomerulaire filtratie. Dit kan leiden tot een verhoging in bloedureum en plasmacreatinine. Deze kortstondige nierfunctiestoornis is niet van belang bij personen met normale nierfunctie maar kan reeds bestaande nierinsufficiëntie verslechteren.

Amlodipine kan bij patiënten met nierfalen in normale doses worden gebruikt. Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties hebben geen correlatie met de mate van nierfunctiestoornis. Amlodipine kan niet worden gedialyseerd.

Het effect van de combinatie Natrixam is niet getest bij nierfunctiestoornis. Bij nierfunctiestoornis dienen Natrixam doses die van de individuele componenten die individueel worden ingenomen te respecteren.

Urinezuur:

In verband met de aanwezigheid van indapamide, kan de aanleg voor jichtaanvallen worden verhoogd bij patiënten met hyperurikemie.

Leverfunctie:

De halfwaardetijd van amlodipine wordt verlengd en AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met leverfunctiestoornis; er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Amlodipine dient daarom aan de lage kant van het doseringsbereik te worden geïnitieerd en men dient voorzichtig te zijn, zowel bij de eerste behandeling als bij het verhogen van de dosis.

Het effect van de combinatie Natrixam is niet getest bij leverfunctiestoornis. Wanneer rekening wordt gehouden met het effect van indapamide en amlodipine, is Natrixam gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis en men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis.

Oudere personen

Oudere personen kunnen worden behandeld met Natrixam conform de nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hulpstoffen:

Natrixam dient niet te worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gekoppeld aan indapamide:

Combinaties die worden afgeraden:

Lithium:

Verhoogd plasmalithium met tekenen van overdosering, zoals bij een zoutarm dieet (verminderde lithiumexcretie in de urine). Wanneer het gebruik van diuretica echter nodig is, is zorgvuldig controleren van plasmalithium en dosisaanpassing noodzakelijk.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn voor gebruik:

Torsades de pointes-inducerende geneesmiddelen:

- klasse Ia anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide),
- klasse III anti-aritmica (amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide),
- sommige antipsychotica:

fenothiazinen (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),

benzamiden (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),

butyrofenonen (droperidol, haloperidol),

overige: bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV.

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name *torsades de pointes* (hypokaliëmie is een risicofactor).

Controleer op hypokaliëmie en corrigeer, indien nodig, alvorens deze combinatie te introduceren. Klinische, plasma-elektrolyten en ECG-monitoring.

Gebruik substanties die niet het nadeel hebben dat zij torsades de pointes veroorzaken in aanwezigheid van hypokaliëmie.

NSAID's (systemische route) inclusief COX-2 selectieve remmers, hoge dosis salicylzuur (≥ 3 g/dag):

Mogelijke verlaging van het antihypertensieve effect van indapamide.

Risico van acuut nierfalen bij gedehydrateerde patiënten (verminderde glomerulaire filtratie). Hydrateer de patiënt; controleer de nierfunctie bij de start van de behandeling.

Angiotensine converterend enzym (A.C.E.) remmers:

Risico van plotselinge hypotensie en/of acuut nierfalen wanneer behandeling met een A.C.E. wordt geïnitieerd in aanwezigheid van reeds bestaande natriumdepletie (met name bij patiënten met nieraderstenose).

Bij hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica natriumdepletie kan hebben veroorzaakt, is het nodig:

- hetzij om 3 dagen voor het starten met de behandeling met de A.C.E.-remmer te stoppen met het diureticum en indien nodig opnieuw te starten met een kaliumverliezend diureticum;
- of lage aanvangsdoses van de A.C.E.-remmer te geven en de dosis geleidelijk te verhogen.

Bij congestief hartfalen, start met een zeer lage dosis van de A.C.E.-remmer, mogelijk na een verlaging van de dosis van het gelijktijdige kaliumverliezend diureticum.

In alle gevallen, controleer de nierfunctie (plasmacreatinine) tijdens de eerste weken van de behandeling met een A.C.E.-remmer.

Andere verbindingen die hypokaliëmie veroorzaken: amfotericine B (IV), gluco- en mineralocorticoïden (systemische route), tetracosactide, stimulerende laxativa:

Verhoogd risico op hypokaliëmie (additief effect).

Controleren van plasmakalium en correctie indien nodig. Moet men met name rekening mee houden bij gelijktijdige behandeling met digitalis. Gebruik niet-stimulerende laxativa.

Digitalispreparaten:

Hypokaliëmie die gevoelig maakt voor de toxische effecten van digitalis.

Controleren van plasmakalium en ECG en, indien nodig, de behandeling aanpassen.

Baclofen:

Verhoogd antihypertensief effect.

Hydrateer de patiënt; controleer de nierfunctie bij de start van de behandeling.

Allopurinol

Gelijktijdige behandeling met indapamide kan mogelijk de incidentie verhogen van hypersensitiviteitsreacties op allopurinol.

Combinaties die overwogen moeten worden:

Kalium-sparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren):

Terwijl rationele combinaties bij sommige patiënten nuttig zijn, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (met name bij patiënten met nierfalen of diabetes) toch optreden. Plasmakalium en ECG dienen te worden gecontroleerd en, indien nodig, dient de behandeling te worden herzien.

Metformine:

Verhoogd risico van door metformine geïnduceerde lactaatacidose als gevolg van de mogelijkheid van functioneel nierfalen in verband met diuretica en meer met name met lusdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatinine de 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen overschrijdt.

Gejodeerde contrastmiddelen:

Bij door diuretica veroorzaakte dehydratie, verhoogd risico op acuut nierfalen, met name bij gebruik van grote doses gejodeerde contrastmiddelen.

Rehydratie vóór toediening van de gejodeerde verbinding.

Imipramine-achtige antidepressiva, neuroleptica:

Antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische hypotensie (additief effect).

Calcium(zouten):

Risico van hypercalciëmie als gevolg van verminderde urine-eliminatie van calcium.

Ciclosporine, tacrolimus:

Het risico van verhoogde plasmacreatinine zonder enige verandering in circulerende ciclosporinespiegels, zelfs bij het ontbreken van water/natriumdepletie.

Corticosteroiden, tetracosactide (systemische route):

Verminderd antihypertensief effect (water/natriumretentie als gevolg van corticosteroiden).

Gekoppeld aan amlodipine:

Dantroleen (infusie): Bij dieren werden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps opgemerkt in verband met hyperkaliëmie, na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt afgeraden daar de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten kan worden verhoogd en resulteren in verhoogde bloeddrukverlagende effecten.

CYP3A4-remmers: Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van amlodipineblootstelling. De klinische vertaling van deze farmacokinetische variaties kan bij ouderen meer uitgesproken zijn. Daarom zijn mogelijk klinisch monitoren en dosisaanpassing nodig.

CYP3A4-inductoren: Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (d.w.z. rifampicine, *hypericum perforatum*) kan een lagere plasmaconcentratie van amlodipine geven. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van amlodipine samen met CYP3A4-inductoren.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine vullen de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen aan.

Tijdens klinische interactie-onderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Simvastatine: Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een verhoging van 77 % in blootstelling aan simvastatine vergeleken met alleen simvastatine. Beperk de simvastatinedosis bij patiënten die amlodipine gebruiken tot 20 mg per dag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Met het oog op het effect van de individuele componenten in dit combinatieproduct op zwangerschap en het geven van borstvoeding:

Natrixam wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Natrixam is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

ZwangerschapGekoppeld aan indapamide

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het maternale plasmavolume evenals de uteroplacentaire bloedstroom verminderen, dit kan een foeto-placentaire ischemie en groeivertraging veroorzaken. Bovendien zijn

zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie bij neonaten gerapporteerd na blootstelling kort voor de geboorte.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Gekoppeld aan amlodipine

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Gekoppeld aan indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide/metaboliëten in de moedermelk. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die, tijdens het geven van borstvoeding, in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van melklactatie. Er kan overgevoeligheid voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen en hypokaliëmie optreden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Gekoppeld aan amlodipine

Het is niet bekend of amlodipine in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Gekoppeld aan indapamide

Reproductietoxiciteit studies toonden geen schadelijk effect aan op de vruchtbaarheid vrouwelijke en mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten verwacht op de vruchtbaarheid bij mensen.

Gekoppeld aan amlodipine

Bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumkanaalblokkers werd reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa gerapporteerd. Klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn onvoldoende. In één onderzoek met ratten werden nadelige reacties gevonden op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Natrixam heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

- Indapamide is niet van invloed op de waakzaamheid maar in individuele gevallen kunnen verschillende reacties optreden in relatie tot de daling in de bloeddruk, met name bij de start van de behandeling of wanneer een ander antihypertensivum wordt toegevoegd. Als gevolg daarvan kan het vermogen voertuigen te besturen of machines te bedienen worden aangetast.
- Amlodipine kan een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer patiënten die amlodipine innemen last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen worden aangetast. Wees voorzichtig, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen met afzonderlijk gegeven indapamide en amlodipine zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, palpitations, rood aanlopen, buikpijn, misselijkheid, gezwollen enkels, oedeem en vermoeidheid.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn tijdens behandeling met indapamide en amlodipine opgemerkt en gerapporteerd met de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie | |
|---|--|---|---|
| | | Indapamide | Amlodipine |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Leukocytopenie | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Trombocytopenie | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Agranulocytose | Zeer zelden | - |
| | Aplastische anemie | Zeer zelden | - |
| | Hemolytische anemie | Zeer zelden | - |
| Immuunsysteemaandoeningen | Allergische reacties | - | Zeer zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypokaliëmie | Vaak Tijdens klinische onderzoeken, werd hypokaliëmie (plasmakalium $< 3,4$ mmol/l) opgemerkt bij 10 % van de patiënten en $< 3,2$ mmol/bij 4 % van de patiënten na een behandeling van 4 tot 6 weken. Na een behandeling van 12 weken, was de gemiddelde daling in plasmakalium 0,23 mmol/l. (zie rubriek 4.4). | - |
| | Hyperglykemie | - | Zeer zelden |
| | Hypercalciëmie | Zeer zelden | - |
| | Hyponatriëmie met hypovoliëmie* | Niet bekend | - |
| | Psychische stoornissen | Slapeloosheid | - |
| | Stemmingswisselingen (inclusief angst) | - | Soms |
| | Depressie | - | Soms |
| | Verwardheid | - | Zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | Somnolentie | - | Vaak (met name in het begin van de behandeling) |
| | Duizeligheid | - | Vaak (met name in het begin van de behandeling) |
| | Hoofdpijn | Zelden | Vaak (met name in het begin van de behandeling) |
| | Tremor | - | Soms |
| | Dysgeusie | - | Soms |
| | Syncope | Niet bekend | Soms |

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie | |
|--|---|---|---------------|
| | | Indapamide | Amlodipine |
| | Hypo-esthesie | - | Soms |
| | Paresthesie | Zelden | Soms |
| | Vertigo | Zelden | - |
| | Hypertonie | - | Zeer zelden |
| | Perifere neuropathie | - | Zeer zelden |
| Oogaandoeningen | Verstoord gezichtsvermogen (inclusief diplopie) | - | Soms |
| | Myopie | Niet bekend | - |
| | Wazig zien | Niet bekend | - |
| | Gezichtsvermogen afgenomen | Niet bekend | - |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Tinnitus | - | Soms |
| Hartaandoeningen | Palpataties | - | Vaak |
| | Myocardinfarct | - | Zeer zelden |
| | Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en boezemfibrilleren) | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Torsade de pointes (mogelijk fataal) | Niet bekend (zie de rubrieken 4.4 en 4.5) | - |
| Bloedvataandoeningen | Opvliegers | | Vaak |
| | Hypotensie | Zeer zelden | Soms |
| | Vasculitis | - | Zeer zelden |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Dyspneu | - | Soms |
| | Rinitis | - | Soms |
| | Hoesten | - | Zeer zelden |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Buikpijn | - | Vaak |
| | Misselijkheid | Zelden | Vaak |
| | Braken | Soms | Soms |
| | Dyspepsie | - | Soms |
| | Veranderde darmgewoonten (inclusief diarree en constipatie) | - | Soms |
| | Droge mond | Zelden | Soms |
| | Pancreatitis | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Gastritis | - | Zeer zelden |
| | Hyperplasie van het tandvlees | - | Zeer zelden |
| | Constipatie | Zelden | Soms |
| Lever- en galaandoeningen | Hepatitis | Niet bekend | Zeer zelden |
| | Geelzucht | - | Zeer zelden |
| | Leverenzymen verhoogd | Niet bekend | Zeer zelden** |
| | Abnormale leverfunctie | Zeer zelden | - |
| | Mogelijkheid van begin van leverencefalopathie in geval van leverinsufficiëntie | Niet bekend (zie de rubrieken 4.3 en 4.4) | - |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Maculopapulaire huidaandoeningen | Vaak | - |
| | Purpura | Soms | Soms |

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie | |
|--|---|---|-------------|
| | | Indapamide | Amlodipine |
| | Alopecia | - | Soms |
| | Huidverkleuring | - | Soms |
| | Hyperhidrose | - | Soms |
| | Pruritus | - | Soms |
| | Huiduitslag | - | Soms |
| | Exantheem | - | Soms |
| | Angio-oedeem | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Urticaria | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Toxische epidermale necrolyse | Zeer zelden | - |
| | Syndroom van Stevens- Johnson | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Erythema multiforme | - | Zeer zelden |
| | Exfoliatieve dermatitis | - | Zeer zelden |
| | Quincke-oedeem | - | Zeer zelden |
| | Fotosensibiliteit | Er zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd (zie rubriek 4.4). | Zeer zelden |
| | Mogelijke verslechtering van reeds bestaande acute gedissemineerde lupus erythematosus | Niet bekend | - |
| | Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Gezwellen enkels | - |
| Artralgie | | - | Soms |
| Myalgie | | - | Soms |
| Spierkrampen | | - | Soms |
| Rugpijn | | - | Soms |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Mictiestoornis | - | Soms |
| | Nycturie | - | Soms |
| | Verhoogde urinefrequentie | - | Soms |
| | Nierfalen | Zeer zelden | - |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Impotentie | - | Soms |
| | Gynaecomastie | - | Soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Oedeem | - | Vaak |
| | Vermoeidheid | Zelden | Vaak |
| | Pijn op de borst | - | Soms |
| | Asthenie | - | Soms |
| | Pijn | - | Soms |
| | Malaise | - | Soms |
| | Onderzoeken | Gewichtstoename | - |
| Gewichtsafname | | - | Soms |
| Elektrocardiogram QT verlengd | | Niet bekend (zie de rubrieken 4.4 en 4.5) | - |

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie | |
|--------------------------------|---|--|------------|
| | | Indapamide | Amlodipine |
| | Bloedglucose verhoogd en bloedurinezuur verhoogd tijdens de behandeling | Niet bekend Geschiktheid van deze diuretica moet zeer zorgvuldig worden overwogen bij patiënten met jicht of diabetes | - |

* verantwoordelijk voor dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabolische alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

** grotendeels consistent met cholestase

Er zijn exceptionele gevallen van extrapiramidaal syndroom met amlodipine gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Natrixam bij mensen.

Voor indapamide:

Symptomen

Indapamide bleek vrij van toxiciteit te zijn tot 40 mg, *d.w.z.* 27 keer de therapeutische dosis.

Tekenen van acute vergiftiging nemen vooral de vorm aan van water/elektrolytstoornissen (hyponatriëmie, hypokaliëmie). Klinisch, mogelijkheid van misselijkheid, braken, hypotensie, krampen, vertigo, slaperigheid, verwardheid, polyurie of oligurie mogelijk tot het punt van anurie (door hypovoliëmie).

Behandeling

Eerste maatregelen houden de snelle eliminatie van de ingenomen stof(fen) in door middel van maagspoeling en/of toediening van actieve kool, gevolgd door herstel van het water/elektrolytevenwicht tot normaal in een gespecialiseerd centrum.

Voor amlodipine:

Bij de mens is ervaring met opzettelijke overdosering beperkt.

Symptomen

Beschikbare gegevens geven aan dat een zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflaxtachycardie. Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hart- en respiratoire functie, hoog plaatsen van extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistofvolume en urineproductie noodzakelijk.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan nuttig zijn bij het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkering.

In sommige gevallen kan maaglavage de moeite waard zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine vertraagt.

Daar amlodipine sterk proteïne-gebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumremmers en diuretica, ATC-code: C08GA02

Werkingsmechanisme

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indoolring, farmacologisch verwant aan thiazidediuretica, dat werkt door het remmen van de terugabsorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het verhoogt de urine-uitscheiding van natrium en chloriden en, in kleinere mate, de uitscheiding van kalium en magnesium, waarbij de urineproductie wordt verhoogd en een antihypertensieve werking heeft.

Amlodipine is een calciumioninfluxremmer uit de dihydropyridinegroep (trage kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in gladde hart- en vaatspier. Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is het gevolg van een direct relaxerend effect op gladde vasculaire spier.

Farmacodynamische effecten

Fase II- en III-onderzoeken met gebruik van indapamidemonotherapie hebben een antihypertensief effect aangetoond dat 24 uur duurt. Dit was aanwezig in doses waarin het diuretische effect van milde intensiteit was.

De antihypertensieve activiteit van indapamide is gerelateerd aan een verbetering in arteriële compliantie en een vermindering in arteriolaire en totale perifere weerstand.

Indapamide vermindert linker ventriculaire hypertrofie.

Thiazide- en verwante diuretica hebben een therapeutische plateau-effect voorbij een bepaalde dosis, terwijl bijwerkingen blijven toenemen. Wanneer de behandeling niet werkt dient de dosis niet te worden verhoogd.

Er is ook aangetoond dat op de korte, middellange en lange termijn bij hypertensieve patiënten indapamide:

- lipidenmetabolisme: triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol, niet verstoort;
- koolhydraatmetabolisme niet verstoort, zelfs niet bij diabetische hypertensieve patiënten.

Bij patiënten met hypertensie verschaft een eenmaal daagse dosering amlodipine klinisch significante verlagingen van de bloeddruk in zowel de liggende als staande posities tijdens het interval van 24 uur. In verband met de trage start van de werking, is acute hypotensie geen kenmerk van toediening van amlodipine. Amlodipine is niet in verband gebracht met de nadelige metabolische effecten of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Natrixam is niet bestudeerd op morbiditeit en mortaliteit.

In het geval van amlodipine werd een gerandomiseerd dubbelblind morbiditeits-mortaliteitsonderzoek, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) genaamd, uitgevoerd voor het vergelijken van nieuwe geneesmiddelbehandelingen: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen ten opzichte van die van het thiazide-diureticum, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij milde tot matige hypertensie.

Een totaal van 33.357 hypertensieve patiënten van 55 of ouder werd gerandomiseerd en gevolgd voor een gemiddelde van 4,9 jaar. De patiënten hadden tenminste één extra CHD-risicofactor, inclusief: eerder myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek) of documentatie van andere atherosclerotische CVD (totaal 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linker ventriculaire hypertrofie, gediagnosticeerd door middel van electrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), actueel sigaretten rokend (21,9 %).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fatale CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloorthalidon: RR 0,98, 95 % BI (0,90-1,07) p=0,65. Onder secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) aanzienlijk hoger bij de amlodipinegroep in vergelijking met de chloorthalidongroep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % BI [1,25-1,52] p<0,001). Er was echter geen significant verschil in de mortaliteit ten gevolge van ongeacht welke oorzaak tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloorthalidon. RR 0,96, 95 % BI (0,89-1,02) p = 0,20.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over Natrixam bij kinderen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Natrixam in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gelijktijdige toediening van indapamide en amlodipine verandert hun farmacokinetische eigenschappen niet in vergelijking met afzonderlijke toediening.

Indapamide:

Indapamide 1,5 mg wordt verstrekt in een dosering met gereguleerde afgifte op basis van het matrixsysteem waarin de werkzame stof wordt gedispergeerd in een drager die gereguleerde afgifte van indapamide mogelijk maakt.

Absorptie:

De fractie van indapamide die wordt afgegeven wordt snel en volledig geabsorbeerd via het maagdarmkanaal.

Eten verhoogt de absorptiesnelheid enigszins maar heeft geen invloed op de hoeveelheid van de geabsorbeerde werkzame stof.

De piekserumspiegel na een enkele dosis treedt ongeveer 12 uur na ingestie op, herhaalde toediening vermindert het verschil in serumspiegels tussen 2 doses. Er bestaat een intra-individuele variabiliteit.

Distributie:

De binding van indapamide aan plasmaproteïnen is 79 %.

De plasma-eliminatie halfwaardetijd is 14 tot 24 uur (gemiddeld 18 uur).

Steady-state wordt na 7 dagen bereikt.

Herhaalde toediening leidt niet tot accumulatie.

Eliminatie:

Eliminatie vindt in wezen via de urine (70 % van de dosis) en fecaal (22 %) in de vorm van inactieve metabolieten plaats.

Personen met een hoog risico:

Farmacokinetische parameters zijn onveranderd bij patiënten met nierfalen.

Amlodipine:

Amlodipine wordt geleverd in dosering met directe afgifte.

Absorptie, distributie, plasmaproteïnebinding:

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met piekbloedspiegels tussen de 6-12 uur na de dosis. Absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op tussen de 64 en 80 %. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat ongeveer 97,5 % van circulerende amlodipine wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het nemen van voedsel.

Biotransformatie/eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en past bij eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt door de lever extensief gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten met 10 % van de moederverbinding en 60 % van de metabolieten uitgescheiden in de urine.

Gebruik bij leverfunctiestoornis

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine bij patiënten met leverfunctiestoornis. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde amlodipineklaring, hetgeen resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoging van AUC van ongeveer 40-60 %.

Gebruik bij oudere personen

De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is dezelfde bij oudere en jongere personen. De amlodipineklaring is vaak laag met resulterende verhogingen van AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij oudere patiënten. Verhogingen in AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren volgens verwachting voor de onderzochte leeftijdsgroep van de patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natrixam is niet bestudeerd in niet-klinische onderzoeken.

Indapamide:

De hoogste oraal toegediende doses aan verschillende diersoorten (40 tot 8000 keer de therapeutische dosis) hebben een verergering van de diuretische eigenschappen van indapamide aangetoond. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens onderzoeken naar acute toxiciteit met indapamide, intraveneus of intraperitoneaal toegediend, hielden verband met de farmacologische werking van indapamide, *d.w.z.* bradypneu en perifere vasodilatatie.

Indapamide is negatief getest met betrekking tot mutagene en carcinogene eigenschappen.

Reproductietoxiciteits studies hebben geen embryotoxische of teratogene effecten in ratten, muizen of konijnen aangetoond..

De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke of vrouwelijke ratten aangetast.

Amlodipine:

Reproductietoxicologie

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp en langdurige worp en verminderde overleving van de pup aangetoond bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/kg.

Vruchtbaarheidsvermindering

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) bij doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipinebesilaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd vermindering van het follikel-stimulerend hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in het dieet, in concentraties die werden berekend voor het verschaffen van dagelijkse doseringsniveaus van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen, overeenkomend met, en voor ratten twee keer* de maximaal aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) kwam dicht bij de maximaal getolereerde dosis voor muizen, maar niet voor ratten.

Mutageniciteitsonderzoeken hebben geen effecten in verband met het geneesmiddel aangetoond op de gen- of chromosoomniveaus.

* Op basis van het gewicht van een patiënt van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natrixam 1,5 mg / 5 mg:

Tabletkern:

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat (E572)

Povidon (E1201)

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Crosscarmellosenatrium (E468)

Voorgegelatiniseerd maïszetmeel

Tablet filmomhulling:

Glycerol (E422)

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Magnesiumstearaat (E572)

Titaandioxide (E171)

Natrixam 1,5 mg / 10 mg:

Tabletkern:

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat (E572)

Povidon (E1201)

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Crosscarmellosenatrium (E468)

Voorgegelatiniseerd maïszetmeel

Tablet filmomhulling:

Glycerol (E422)

Hypromellose (E464)

IJzeroxidrood (E172)

Macrogol 6000

Magnesiumstearaat (E572)

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen (PVC/Aluminium): bewaren beneden 30 °C

HDPE-flessen: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen:

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

Polyethyleenflessen met hoge dichtheid voorzien van een verzegelde polypropyleen Schroef dop:

1x100 (100) tabletten, 5x100 (500) tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex– Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Natrixam 1,5 mg / 5 mg: RVG 112319

Natrixam 1,5 mg / 10 mg: RVG 112320

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.5, 4.6 en 4.9: 25 oktober 2014