

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Natrixam<sup>®</sup>, 5 mg /1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem  
Natrixam<sup>®</sup>, 10 mg /1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem

INN: amlodipin, indapamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Natrixam, 5 mg /1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 6,935 mg amlodipin-besilata (što odgovara 5 mg amlodipina) i 1,5 mg indapamida.

Natrixam<sup>®</sup>, 10 mg /1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem


Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 13,870 mg amlodipin-besilata (što odgovara 10 mg amlodipina) i 1,5 mg indapamida.


Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 104,5 mg laktoze, monohidrata.  
Za ostale pomoćne supstance videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Natrixam, 5 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem: bela, okrugla, film tableta sa modifikovanim oslobađanjem prečnika 9 mm sa utisnutom oznakom \* na jednoj strani.

Natrixam, 10 mg/1,5 mg tablete sa modifikovanim oslobađanjem: ružičasta, okrugla, film tableta sa modifikovanim oslobađanjem prečnika 9 mm sa utisnutom oznakom \* na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Natrixam je indikovano za lečenje esencijalne hipertenzije, kao supstituciona terapija kod pacijenata čiji je krvni pritisak kontrolisan kombinacijom indapamida i amlodipina, datim istovremeno i u istim dozama.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna tableta dnevno kao pojedinačna doza. Najbolje je tabletu uzeti ujutru, sa dovoljno vode. Tableturu treba progutati celu i ne treba je žvakati.

Kombinacija fiksnih doza nije pogodna kao inicijalna terapija.

Ukoliko je neophodno izmeniti doziranje, titraciju treba izvršiti pojedinačnim komponentama.

#### Posebne populacije

*Pedijatrijska populacija:*

Bezbednost i efikasnost leka Natrixam kod pedijatrijske populacije nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4):*

Terapija je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, prilagođavanje doze nije potrebno.

**Starije osobe** (videti odeljke 4.4 i 5.2):

Stariji pacijenti mogu biti lečeni lekom Natrixam u skladu sa stanjem njihove bubrežne funkcije.

**Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre** (videti odeljke 4.3 i 4.4):

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, terapija je kontraindikovana.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje amlodipina; zato je neophodan oprez prilikom doziranja, a terapiju treba započeti manjim dozama (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### Način primene

Lek se uzima oralno.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance, druge sulfonamide, derivate dihidropiridina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, navedenih u odeljku 6.1.
- Teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina ispod 30 mL/min);
- Hepatička encefalopatija ili teško oštećenje funkcije jetre;
- Hipokalemija;
- Dojenje;
- Teška hipotenzija;
- Šok, uključujući i kardiogeni šok;
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena);
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon preživljenog akutnog infarkta miokarda.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### **Posebna upozorenja**

##### Hepatička encefalopatija

Kada je funkcija jetre oštećena, tiazidima-slični diuretici mogu izazvati hepatičku encefalopatiju, naročito u slučaju narušene ravnoteže elektrolita. U ovakvim slučajevima primena leka Natrixam se mora prekinuti zbog prisustva indapamida.

##### Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnosti su prijavljivani kod pacijenata koji su uzimali tiazide i tiazidima-slične diuretike (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojavi reakcija fotosenzitivnosti u toku terapije, terapiju treba prekinuti. Ukoliko je neophodno ponovo započeti primenu diuretika, potrebno je zaštititi delove izložene sunčevoj svetlosti i veštačkom UVA zračenju.

#### **Posebne mere opreza pri upotrebi**

##### Hipertenzivna kriza

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu ustanovljene.

##### Ravnoteža vode i elektrolita

##### *Koncentracija natrijuma u plazmi:*

Koncentracija natrijuma u plazmi mora biti kontrolisana pre početka terapije i redovno tokom trajanja terapije. Smanjenje koncentracije natrijuma može biti asimptomatsko u početku, pa je zato neophodno redovno praćenje. Kontrolisanje bi trebalo češće obavljati kod starijih pacijenata i pacijenata sa cirozom jetre (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Svaka terapija diureticima može izazvati hiponatremiju, ponekad sa veoma ozbiljnim posledicama. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzacije metaboličke alkaloze: incidencija i stepen ovog efekta su neznatni.

#### *Koncentracija kalijuma u plazmi:*

Smanjenje koncentracije kalijuma sa hipokalemijom predstavlja veliki rizik kod upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidima. Rizik nastanka hipokalemije ( $< 3,4$  mmol/L) mora se sprečiti u određenim visoko rizičnim populacijama, kao što su starije osobe, slabo uhranjene osobe i/ili pacijenti koji uzimaju više lekova u isto vreme, pacijenti sa cirozom jetre, pacijenti sa edemom i ascitesom, pacijenti sa koronarnom arterijskom bolešću i pacijenti sa insuficijencijom srca. U ovim slučajevima hipokalemija povećava srčanu toksičnost lekova koji sadrže glikozide digitalisa i rizik od poremećaja ritma.

Osobe sa produženim QT intervalom su takođe pod rizikom, bilo da je produžen QT interval kongenitalnog ili jatrogenog porekla.

Hipokalemija, kao i bradikardija, deluje kao faktor koji favorizuje pojavu teških aritmija, naročito potencijalno fatalnih *torsade de pointes*.

U svim prethodno pomenutim slučajevima je neophodno češće kontrolisanje koncentracije kalijuma. Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi treba uraditi tokom prve nedelje od početka terapije.

Ako se ustanovi hipokalemija, neophodna je korekcija doze.

#### *Koncentracija kalcijuma u plazmi:*

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i izazvati blago i prolazno povećanje koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može biti povezano sa nedijagnostikovanim hiperparatireoidizmom. U ovim slučajevima terapija se prekida do ispitivanja paratiroidne funkcije.

#### Koncentracija glukoze u krvi

Zbog prisustva indapamida, kontrola glukoze u krvi je važna za pacijente sa dijabetesom, naročito u slučaju hipokalemije.

#### Srčana insuficijencija

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti sa oprezom. U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III i IV) učestalost pojave plućnog edema je bila veća u grupi koja je primala amlodipin nego u grupi koja je primala placebo. Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

#### Bubrežna funkcija

Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidima deluju efikasno samo ukoliko je bubrežna funkcija normalna ili minimalno oštećena (koncentracija kreatinina manja od približno 25 mg/L, odnosno 220 mikromol/L za odrasle). Kod starijih osoba vrednost kreatinina u plazmi mora da bude prilagođena tako da se uzme u obzir starost, telesna masa i pol pacijenta.

Hipovolemija, koja je posledica gubitka vode i natrijuma izazvanog diureticima, na početku terapije izaziva redukciju glomerularne filtracije. Ovo može dovesti do povećanja koncentracija uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna renalna insuficijencija ne predstavlja neželjenu posledicu kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeću bubrežnu insuficijenciju.

Pacijenti koji boluju od bubrežne insuficijencije mogu uzimati amlodipin u uobičajenim dozama. Promene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu dovedene u vezu sa stepenom renalne insuficijencije. Amlodipin se ne dijalizira.

Efekat leka Natrxam nije ispitivan kod pacijenata sa bubrežnom disfunkcijom. Kod oštećenja funkcije bubrega doze leka Natrxam bi trebalo da budu jednake onima u kojima bi pojedinačne komponente bile uzimane odvojeno.

#### Mokraćna kiselina

Verovatnoća za pojavu napada gihta može biti povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom, usled prisustva indapamida.

#### Oštećenje funkcije jetre

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, dok su vrednosti PIK veće kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Ne postoje preporuke za doziranje, zato bi amlodipin kod ovih pacijenata trebalo primenjivati u manjim dozama i uz oprez, u trenutku uvođenja terapije, kao i kada se povećava doza.

Dejstvo leka Natrixam kao fiksne kombinacije, nije bilo ispitivano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Uzimajući u obzir dejstvo indapamida i amlodipina, lek Natrixam je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, dok pacijentima sa blagim do umerenim oštećenjem jetre ga treba propisivati uz oprez.

#### Starije osobe

Stariji pacijenti mogu biti lečeni lekom Natrixam u skladu sa stanjem njihove bubrežne funkcije (videti odeljke 4.2 i 5.2).

#### Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Natrixam sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Natrixam sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Interakcije koje se odnose na indapamid

*Kombinacije koje se ne preporučuju:*

#### **Litijum:**

Povećana koncentracija litijuma u plazmi sa znacima predoziranja, kao u slučaju djeteta bez uzimanja soli (smanjena ekskrecija litijuma urinom). Međutim, ako je upotreba diuretika neophodna, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije litijuma u plazmi i prilagođavanje doze.

*Kombinacije koje zahtevaju mere opreza:*

#### **Lekovi koji izazivaju torsades de pointes:**

- antiaritmici klase IA (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid);
- antiaritmici klase III (amjodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol);
- neki antipsihotici:  
fenotiazini (hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),  
benzamidi (amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol),  
drugi lekovi kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, *i.v.* eritromicin, halofantrin, mizolastin,  
pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, *i.v.* vinkamin.

Povećan je rizik od pojave ventrikularnih aritmija, naročito *torsade de pointes* (hipokalemija je faktor rizika). Praćenje koncentracije kalijuma i korekcija ako je neophodno, pre uvođenja terapije ovom kombinacijom. Kliničko praćenje, elektroliti u plazmi i praćenje EKG-a.

*Upotrebaljavati aktivne supstance koje ne izazivaju torsade de pointes u slučaju hipokalemije.*

#### **Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (za sistemsku primenu), uključujući COX-2 selektivne inhibitore i acetilsalicilnu kiselinu u velikim dozama ( $\geq 3$ g/dan):**

Moguće smanjenje antihipertenzivnog dejstva indapamida.

Rizik od akutne bubrežne insuficijencije kod dehidriranih pacijenata (smanjena glomerularna filtracija). Pacijente treba hidrirati i pratiti bubrežnu funkciju od započinjanja terapije.

**Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori):**

Prilikom iniciranja terapije ACE inhibitorom kod već prisutnog smanjenja koncentracije natrijuma (naročito kod pacijenata sa stenozom renalne arterije) postoji rizik od iznenadne hipotenzije i/ili akutne renalne insuficijencije.

*U hipertenziji*, ako je prethodna terapija diureticima izazvala smanjenje koncentracije natrijuma, neophodno je:

- prekinuti terapiju diuretikom 3 dana pre započinjanja terapije ACE inhibitorima i ponovo uvesti hipokalemijski diuretik ako je potrebno;
- ili započeti terapiju ACE inhibitorom veoma malim početnim dozama i postepeno povećavati dozu.

*Kod kongestivne srčane insuficijencije*, terapiju ACE inhibitorom bi trebalo započeti veoma malim dozama, po mogućstvu nakon redukcije doze istovremeno primenjivanog hipokalemijskog diuretika.

*U svim slučajevima*, potrebno je pratiti renalnu funkciju (kreatinin u plazmi) tokom prvih nedelja terapije ACE inhibitorom.

**Drugi lekovi koji izazivaju hipokalemiju: amfotericin B (i.v.), gluko- i kortikosteroidi (za sistemsku primenu), tetrakozaktid, nadražajni laksativi:**

Povećan rizik od hipokalemije (aditivni efekat).

Praćenje koncentracije kalijuma u plazmi i korigovanje po potrebi. Mora se posebno obratiti pažnja prilikom istovremene primene sa digitalisom. Koristiti laksative koji nemaju nadražajni efekat.

**Lekovi koji sadrže glikozide digitalisa:**

Hipokalemija potencira toksični efekat kardioprotektivnih glikozida digitalisa.

Treba kontrolisati koncentraciju kalijuma i EKG, i ako je neophodno, prilagoditi terapiju.

**Baklofen:**

Potenciranje antihipertenzivnog efekta.

Hidrirati pacijenta; pratiti renalnu funkciju na početku terapije.

**Alopurinol:**

Istovremena terapija sa indapamidom može povećati incidencu za pojavu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

*Kombinacije koje treba razmotriti:*

**Diuretici koji štede kalijum (amilorid, spironolakton, triamteren):**

Dok su racionalne kombinacije korisne kod nekih pacijenata, hipokalemija ili hiperkalemija (naročito kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom ili dijabetesom) se ipak mogu javiti. Trebalo bi pratiti koncentraciju kalijuma i EKG i revidirati terapiju, po potrebi.

**Metformin:**

Povećanje rizika od laktatne acidoze usled primene metformina izazvano mogućom renalnom insuficijencijom vezanom za primenu diuretika i posebno za diuretike Henleove petlje.

Ne koristiti metformin kada je nivo kreatinina u plazmi iznad 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.

**Kontrastna sredstva koja sadrže jod:**

U slučajevima dehidracije izazvane diureticima postoji povećan rizik pojave akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze kontrastnih sredstva koja sadrže jod.

Treba sprovesti rehidraciju pre primene jedinjenja joda.

**Imipraminu slični antidepresivi, neuroleptici:**

Povećanje antihipertenzivnog dejstva i povećanje rizika od ortostatske hipotenzije (aditivni efekat).

**Kalcijum (soli):**

Rizik od hiperkalcemije zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.

**Ciklosporin, takrolimus:**

Rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promena cirkulišućeg nivoa ciklosporina, čak i kada nema gubitka vode i soli.

**Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemska primena):**

Smanjenje antihipertenzivnog dejstva (retencija soli i vode izazvana kortikosteroidima).

Interakcije koje se odnose na amlodipin

Dantrolen (infuzija): Kod životinja se uočavaju smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom nakon primene verapamila i *i.v.* dantrolena. Usled rizika od pojave hiperkalemije preporučuje se izbegavanje istovremene primene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji kao i u lečenju maligne hipertermije.

Uzimanje grejpfruta ili soka od grejpfruta sa amlodipinom se ne preporučuje, jer bioraspoloživost može biti povećana kod nekih pacijenata, što može rezultovati izraženijim efektom na sniženje krvnog pritiska.

Inhibitori CYP3A4: Istovremena upotreba amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, antifungalni lekovi iz grupe azola, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Kliničke manifestacije ovih razlika u farmakokinetici mogu biti izraženije kod starijih pacijenata. Kiničko praćenje i prilagođavanje doze mogu biti neophodni.

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije kod pacijenata koji uzimaju istovremeno klaritromicin i amlodipin. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata koji koriste u isto vreme amlodipin i klaritromicin.

Induktori CYP3A4: Nakon istovremene primene sa poznatim induktorima CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može da varira. Zbog toga, treba kontrolisati krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze tokom i nakon istovremene upotrebe posebno sa jakim CYP3A4 induktorima (na primer rifampicin, kantarion – *Hypericum perforatum*).

Dejstvo amlodipina na druge lekove:

Efekat smanjenja krvnog pritiska amlodipina pojačava efekat smanjenja krvnog pritiska drugih antihipertenzivnih lekova.

U kliničkim studijama koje ispituju interakcije među lekovima, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, ili varfarina.

Takrolimus: Postoji rizik od povećane koncentracije takrolimusa u krvi kada se istovremeno koristi sa amlodipinom. Kako bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata koji se leče takrolimusom iziskuje praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Inhibitori mehanističke mete rapamicina (engl. *Mechanistic Target of Rapamicin*, mTOR): mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istovremenu primenu inhibitora mTOR, amlodipin može povećati koncentraciju mTOR inhibitora.

Ciklosporin: Nisu sprovedene studije interakcije ciklosporina i amlodipina kod zdravih dobrovoljaca ili ostalih populacija, sa izuzetkom pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega, gde je zabeleženo variranje povećanja najniže koncentracija ciklosporina (u proseku 0% - 40%). Treba razmotriti praćenje koncentracije ciklosporina kod pacijenata sa transplantacijom bubrega koji koriste amlodipin, a po potrebi treba redukovati dozu ciklosporina.

Simvastatin: Istovremena primena višestrukih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina rezultira povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u poređenju sa samostalno upotrebljenim simvastatinom. Dnevnu dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg kod pacijenata koji uzimaju amlodipin.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Na osnovu dejstva pojedinačnih komponenti ove kombinacije na trudnoću i dojenje:

Lek Natrixam se ne preporučuje tokom trudnoće.

Lek Natrixam je kontraindikovano tokom dojenja.

##### Trudnoća:

###### *U vezi sa indapamidom:*

Podaci o upotrebi indapamida kod trudnica ne postoje ili su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Produženo izlaganje tiazidima u toku trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i usporavanje rasta.

Štaviše, retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi prijavljeni su nakon izlaganja leku neposredno pred porođaj.

Studije na životinjama ne pokazuju direktna ni indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

###### *U vezi sa amlodipinom:*

Bezbednost primene amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama je primećena reproduktivna toksičnost pri uzimanju većih doza (videti odeljak 5.3).

##### Dojenje:

###### *U vezi sa indapamidom:*

Nema dovoljno informacija o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko. Može doći do preosetljivosti na sulfonamidske derivate i hipokalemije. Rizik po novorođenčad / odojčad ne može biti isključen. Indapamid je veoma sličan tiazidnim diureticima čija primena je bila povezana, tokom dojenja, sa smanjenjem ili čak supresijom lučenja mleka.

###### *U vezi sa amlodipinom:*

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Procenjen je udeo doze koju je odojče primilo od majke i njegov interkvartilni raspon od 3 do 7%, sa maksimumom od 15%. Uticaj amlodipina na odojčad nije poznat.

##### Plodnost:

###### *U vezi sa indapamidom:*

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale uticaj na plodnost ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Ne očekuje se uticaj na fertilitet kod ljudi.

###### *U vezi sa amlodipinom:*

Kod nekih pacijenata koji su koristili blokatore kalcijumskih kanala, zabeležene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida koje mogu umanjiti mogućnost oplodjenja. Klinički podaci o potencijalnom dejstvu amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima su uočena neželjena dejstva na fertilitet mužjaka (videti odeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Natrixam ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama:

- Indapamid ne utiče na budnost ali kod nekih pacijenata može doći do pojave različitih reakcija povezanih sa sniženjem krvnog pritiska, naročito na početku terapije ili kada se dodaju drugi antihipertenzivi. Kao rezultat toga, sposobnost upravljanja vozilima ili upravljanja mašinama može biti smanjena.
- Amlodipin može imati neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ako pacijent pati od vrtoglavice, glavobolje, zamora ili mučnine njegova sposobnost da reaguje može biti smanjena. Potrebna je pažnja, naročito na početku terapije.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije pri pojedinačnoj upotrebi indapamida i amlodipina su hipokalemija, somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, oštećenje vida, diplopija, palpitacije, crvenilo lica, dispneja, abdominalni bol, mučnina, dispepsija, promene u ritmu pražnjenja creva, dijareja, konstipacija, makulopapularni osip, oticanje zglobova, grčevi u mišićima, edemi, zamor i astenija.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U toku terapije indapamidom ili amlodipinom primećena su sledeća neželjena dejstva koja su rangirana prema učestalosti na sledeći način:

Veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena (od  $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ), retka (od  $\geq 1/10000$  do  $\leq 1/1000$ ), veoma retka (od  $\leq 1/10000$ ); nepoznata (ne mogu se utvrditi na osnovu raspoloživih podataka).

Klasifikacija organa prema sistemu MedDRA	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Indapamid	Amlodipin
<b>Infekcije i infestacije</b>	Rinitis	-	Povremena
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Leukocitopenija	Veoma retka	Veoma retka
	Trombocitopenija	Veoma retka	Veoma retka
	Agranulocitoza	Veoma retka	-
	Aplastična anemija	Veoma retka	-
	Hemolitička anemija	Veoma retka	-
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Hipersenzitivnost	-	Veoma retka
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Hipokalemija	Česta Tokom kliničkih studija, hipokalemija (koncentracija kalijuma u plazmi $< 3,4$ mmol/L) je primećena kod 10% pacijenata, a $< 3,2$ mmol/L kod 4% pacijenata posle 4 do 6 nedelja terapije. Posle 12 nedelja terapije, srednje smanjenje koncentracije kalijuma u plazmi je bilo 0,23 mmol/L (videti odeljak 4.4)	-
	Hiperglikemija	-	Veoma retka
	Hiperkalcemija	Veoma retka	-
	Hiponatremija sa hipovolemijom*	Nepoznata	-
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Insomnija	-	Povremena



	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	-	Povremena
	Depresija	-	Povremena
	Stanje konfuzije	-	Retka
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Somnolencija	-	Česta (naročito na početku terapije)
	Vrtoglavica	-	Česta (naročito na početku terapije)
	Glavobolja	Retka	Česta (naročito na početku terapije)
	Tremor	-	Povremena
	Disgeuzija	-	Povremena
	Sinkopa	Nepoznata	Povremena
	Hipoestezija	-	Povremena
	Parestezija	Retka	Povremena
	Hipertonija	-	Veoma retka
	Periferna neuropatija	-	Veoma retka
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	-	Nepoznata
	Mogućnost pojave hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre	Nepoznata (videti odeljke 4.3. i 4.4)	-
	<b>Poremećaji oka</b>	Oštećenje vida	Nepoznata
Diplopija		-	Česta
Miopija		Nepoznata	-
Zamućen vid		Nepoznata	-
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Tinitus	-	Povremena
	Vrtoglavica	Retka	-
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Palpitacije	-	Česta
	Infarkt miokarda	-	Veoma retka
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retka	Povremena
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno fatalne)	Nepoznata (videti odeljak 4.4 i 4.5)	-
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Crvenilo lica	-	Česta
	Hipotenzija	Veoma retka	Povremena
	Vaskulitis	-	Veoma retka
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Dispneja	-	Česta
	Kašalj	-	Povremena
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Abdominalni bol	-	Česta
	Mučnina	Retka	Česta
	Povraćanje	Povremena	Povremena
	Dispepsija	-	Česta
	Promene u ritmu pražnjena creva	-	Česta
	Suva usta	Retka	Povremena
	Pankreatitis	Veoma retka	Veoma retka
	Gastritis	-	Veoma retka
	Hiperplazija desni	-	Veoma retka
	Dijareja	-	Česta
Konstipacija	Retka	Česta	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Hepatitis	Nepoznata	Veoma retka
	Žutica	-	Veoma retka
	Nepravilna funkcija jetre	Veoma retka	-
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Makulopapularni osip	Česta	-
	Purpura	Povremena	Povremena
	Alopecija	-	Povremena
	Diskoloracija kože	-	Povremena

	Hiperhidroza	-	Povremena
	Pruritus	-	Povremena
	Osip	-	Povremena
	Egzantem	-	Povremena
	Angioedem	Veoma retka	Veoma retka
	Urtikarija	Veoma retka	Povremena
	Toksična epidermalna nekroliza	Veoma retka	-
	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i>	Veoma retka	Veoma retka
	<i>Erythema multiforme</i>	-	Veoma retka
	Eksfolijativni dermatitis	-	Veoma retka
	<i>Quincke-ov edem</i>	-	Veoma retka
	Fotosenzitivne reakcije	Prijavljeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija (videti odeljak 4.4)	Veoma retka
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Otok u zglobovima	-	Česta
	Artralgija	-	Povremena
	Mijalgija	-	Povremena
	Grčevi u mišićima	-	Česta
	Bol u leđima	-	Povremena
	Moguće pogoršanje akutnog diseminovanog <i>lupus-a erythematosus-a</i>	Nepoznata	-
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Poremećaj mokrenja	-	Povremena
	Nokturija	-	Povremena
	Polakiurija	-	Povremena
	Renalna insuficijencija	Veoma retka	-
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	-	Povremena
	Ginekomastija	-	Povremena
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Edem	-	Veoma česta
	Zamor	Retka	Česta
	Bol u grudima	-	Povremena
	Astenija	-	Česta
	Bol	-	Povremena
	Slabost	-	Povremena
<b>Ispitivanja</b>	Povećanje telesne mase	-	Povremena
	Smanjenje telesne mase	-	Povremena
	Produženi QT interval na EKG-u	Nepoznata (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-
	Povećanje koncentracije glukoze u krvi	Nepoznata (Prikladnost upotrebe ovih diuretika mora biti pažljivo razmotrena kod pacijenata sa gihtom i dijabetesom).	-
	Povećanje koncentracija mokraćne kiseline u krvi	Nepoznata (Prikladnost ovih diuretika mora biti veoma pažljivo procenjena kod pacijenata sa gihtom ili dijabetesom)	-
	Povećane vrednosti enzima jetre	Nepoznata	Veoma retka **

\* Odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovih događaja su neznatni.

Slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma su prijavljeni pri upotrebi amlodipina.

\*\* u konzistentnosti sa holestazom

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Ne postoje podaci o predoziranju lekom Natrixam kod ljudi.

### *Indapamid*

#### Simptomi

Indapamid nije toksičan do doze od 40 mg, odnosno 27 puta veće od terapijske doze.

Znaci akutnog trovanja javljaju se u obliku poremećaja ravnoteže vode i elektrolita (hiponatremija, hipokalemija). Klinički, moguća je pojava sledećih reakcija: mučnina, povraćanje, hipotenzija, vertigo, vrtoglavica, grčevi, pospanost, konfuzija, poliurija ili oligurija koja može progredirati do anurije (izazvana hipovolemijom).

#### Terapija

Prva mera koju treba preduzeti je brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavažom i/ili primenom aktivnog uglja, a zatim uspostaviti normalan balans vode i elektrolita, što se sprovodi u zdravstvenim ustanovama.

### *Amlodipin*

Iskustvo sa amlodipinom u smislu namernog predoziranja kod ljudi je ograničeno.

#### Simptomi

Raspoloživi podaci ukazuju da bi veliko predoziranje moglo da dovede do velike periferne vazodilatacije i moguće, do refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i verovatno produžena sistemska hipotenzija koja može dovesti do stanja šoka, uključujući i šok sa fatalnim ishodom.

#### Terapija

Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku uključujući praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i lučenja urina.

Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska vazokonstriktor može pomoći, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski dat kalcijum-glukonat može biti od koristi prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca je pokazano da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon uzimanja 10 mg amlodipina smanjuje brzinu resorpcije amlodipina.

S obzirom na to da se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine plazme nije verovatno da bi dijaliza bila od koristi.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

## 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** blokatori kalcijumskih kanala i diuretici

**ATC šifra:** C08GA02

### *Mehanizam dejstva*

Indapamid je derivat sulfonamida sa indolskim prstenom, farmakološki je tiazidima sličan diuretik. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. Povećava urinarno izlučivanje natrijuma i hlorida, i u manjem stepenu izlučivanje kalijuma i magnezijuma, pri čemu se povećava ukupno izlučivanje urina što je praćeno antihipertenzivnim dejstvom.

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (blokatori sporih kanala ili antagonisti jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog relaksantnog dejstva na glatke vaskularne mišiće.

### Farmakodinamsko dejstvo

Studije faze II i III u kojima je indapamid primenjen kao monoterapija, su pokazale da indapamid ima antihipertenzivno dejstvo koje traje 24 sata. Ovo dejstvo se javlja u dozama pri kojima je diuretični efekat blagog intenziteta.

Antihipertenzivno dejstvo indapamida je povezano sa poboljšanjem arterijske komplijanse i redukcijom arteriolarne i ukupne periferne vaskularne rezistencije.

Indapamid redukuje hipertrofiju leve komore.

Kada je doza tiazidnog diuretika i tiazidima-sličnih diuretika prekomerna, antihipertenzivno dejstvo dostiže plato, dok se povećanje neželjenih dejstava nastavlja. Ako je terapija neefektivna, dozu ne treba povećavati.

Dalje je pokazano da, kod pacijenata sa hipertenzijom kratkog, umerenog i dugog trajanja, indapamid:

- nema dejstvo na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-holesterola i HDL-holesterola,
- nema dejstvo na metabolizam ugljenih hidrata, čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom.

Doziranjem jednom dnevno kod pacijenata sa hipertenzijom obezbeđuje se klinički značajno smanjenje krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju u periodu od 24 sata. Primena amlodipina nije opravdana kod akutne hipotenzije, zbog sporog početka delovanja.

Primena amlodipina nije povezana sa pojavom metaboličkih neželjenih dejstava ili promenama lipida u plazmi i pogodan je za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Ispitivanja mortaliteta i morbiditeta nisu rađena sa lekom Natrixam.

U slučaju amlodipina, randomizirana dvostruko-slepa studija morbiditeta-mortaliteta nazvana Studija sprečavanja srčanog udara antihipertenzivnom terapijom i terapijom snižavanja lipida (ALLHAT) je sprovedena da bi se uporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prvog izbora u odnosu na terapiju tiazidnim diuretikom, hlortalidon 12,5-25 mg/dan, kod blage do umerene hipertenzije.

Ukupno 33357 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 godina ili više su randomizirani i praćeni tokom 4,9 godina, u proseku. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni CHD faktor rizika, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 meseci pre ulaska u studiju) ili dokumentovane druge aterosklerotske CVD (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovano elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda je bio sastavljen iz fatalne CHD i nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije amlodipinom i terapije hlortalidonom: RR 0,98 95% CI

(0,90-1,07)  $p=0,65$ . Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda, incidenca srčane insuficijencije (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog ishoda) je bila značajno veća u grupi koja je primala amlodipin u poređenju sa grupom koja je primala hlortalidon (10,2% prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu svih uzroka između grupe koja je primala amlodipin i grupe koja je primala hlortalidon. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p = 0,20$ .

#### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o upotrebi leka Natrixam kod dece.

Evropska Agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenja rezultata studija u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji hipertenzije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi kod pedijatrijske populacije).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Istovremena primena indapamida i amlodipina ne menja njihova farmakokinetička svojstva u odnosu na pojedinačnu primenu.

#### *Indapamid:*

1,5 mg indapamida je inkorporirano u tabletu sa modifikovanim oslobađanjem, na bazi matriksa u koji je aktivna supstanca dispergovana i koji omogućava produženo oslobađanje indapamida.

#### Resorpcija:

Oslobodena frakcija indapamida se kompletno i brzo resorbuje iz digestivnog trakta.

Hrana u manjoj meri ubrzava resorpciju, ali ne utiče na količinu resorbovane aktivne supstance.

Najveća koncentracija u serumu po uzimanju pojedinačne doze se dostiže posle otprilike 12 sati od uzimanja leka, dok ponovljeno doziranje smanjuje variranje u koncentraciji u serumu između dve uzete doze. Postoji intra-individualna varijabilnost.

#### Distribucija

Vezivanje indapamida za proteine plazme je 79%.

Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi od 14 do 24 sata (prosečno 18 sati).

Stanje ravnoteže se postiže nakon 7 dana.

Ponovljena primena ne dovodi do akumulacije.

#### Eliminacija

Eliminacija je uglavnom putem urina (70% doze) i fecesom (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

#### Osobe sa povećanim rizikom

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom farmakokinetički parametri su nepromenjeni.

#### *Amlodipin:*

Amlodipin je inkorporiran u tabletu sa modifikovanim oslobađanjem, tako da se postiže njegovo trenutno oslobađanje.

#### Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Amlodipin se dobro resorbuje nakon oralne primene terapijskih doza uz postizanje maksimalne koncentracije u krvi između 6 i 12 sati nakon uzimanja doze. Utvrđeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen distribucije je oko 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je otprilike 97,5% cirkulišućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

#### Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se u velikoj meri metaboliše u jetri u neaktivne metabolite. 60% primenjene doze se izlučuje urinom u obliku metabolita, a 10% kao neizmenjeni amlodipin.

### Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Raspoloživi su veoma ograničeni klinički podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina koji uzrokuje duže poluvreme eliminacije i povećan PIK za otprilike 40-60 %.

### Primena kod starijih pacijenata

Vreme do pojave maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja što dovodi do povećanja PIK i poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanja PIK-a i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom su bila u skladu sa očekivanjima u odnosu na starosnu grupu kojoj su ispitanici pripadali.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nisu rađene pretkliničke studije sa lekom Natrixam.

### *Indapamid:*

Najveće doze primenjene oralno različitim životinjskim vrstama (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) su pokazale egzacerbaciju diuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja pri studijama akutne toksičnosti indapamida primenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani sa farmakološkim dejstvom indapamida, odnosno bradipneja i periferalna vazodilatacija.

Indapamid nije pokazao mutagena, ni kancerogena svojstva u testovima.

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksična, ni teratogena dejstva kod pacova, miševa i kunića.

Nije bilo uticaja na plodnost kod mužjaka ni ženki pacova.

### *Amlodipin:*

#### Reproduktivna toksičnost

Reproduktivne studije na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porođaj i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama oko 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

#### Uticaj na plodnost

Nije bilo uticaja na plodnost pacova koji su lečeni amlodipinom (mužjaci tokom 64, ženke tokom 14 dana pre parenja) u dozi do 10 mg/kg/dan (8 puta\* veća od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg kao mg/m<sup>2</sup>). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su mužjaci pacova primali amlodipin-besilat tokom 30 dana u dozi uporedivoj sa humanom dozom zasnovanom na mg/kg, primećene su smanjene koncentracije folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, smanjena gustina sperme, kao i smanjen broj zrelih spermata i Sertolijevih ćelija.

#### Karcinogenost, mutagenost

Kod pacova i miševa koji su primali amlodipin hranom tokom 2 godine u koncentracijama koje obezbeđuju dnevne dozne nivoe od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu primećeni kancerogeni efekti. Najveća doza (za miševu slična maksimalnoj preporučenoj dozi od 10 na bazi mg/m<sup>2</sup>, a za pacove dvostruko veća\*) bila je približna maksimalnoj dozi koja se toleriše za miševu, ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu pokazale uticaj leka na nivou gena, ni hromozoma.

\*Zasnovano na pacijentu telesne mase 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrixam, 5 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Jezgro tablete

Hipromeloza 4000 mPas  
Laktoza, monohidrat  
Magnezijum-stearat (E572)  
Povidon K30  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat  
Celuloza, mikrokristalna (E460)  
Kroskarmeloza-natrijum (E468)  
Skrob, kukuruzni, preželatinizovani

Flim obloga

Glicerol (E422)  
Hipromeloza 6 mPas  
Makrogol 6000  
Magnezijum-stearat (E572)  
Titan-dioksid (E171)

Natrixam, 10 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Jezgro tablete

Hipromeloza 4000 mPas  
Laktoza, monohidrat  
Magnezijum-stearat (E572)  
Povidon K30  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat  
Celuloza, mikrokristalna (E460)  
Kroskarmeloza-natrijum (E468)  
Skrob, kukuruzni, preželatinizovani

Flim obloga

Glicerol (E422)  
Hipromeloza 6 mPas  
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)  
Makrogol 6000  
Magnezijum-stearat (E572)  
Titan-dioksid (E171)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Natrixam, 5 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister koji sadrži 15 tableta sa modifikovanim oslobađanjem.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 tableta sa modifikovanim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

Natrixam, 10 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister koji sadrži 15 tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 tableta sa modifikovanim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

SERVIER D.O.O. Milutina Milankovića 11a ,  
Beograd - Novi Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole :

Natrixam, 5 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem: 515-01-04589-19-001

Natrixam, 10 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem: 515-01-04590-19-002

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Natrixam, 5 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem

Datum prve dozvole: 26.02.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.08.2020.

Natrixam, 10 mg/1,5 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem

Datum prve dozvole: 26.02.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.08.2020.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2020.