

Fachinformation (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natrixam 1,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Natrixam 1,5 mg/10 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Natrixam 1,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Eine Tablette enthält 1,5 mg Indapamid und 6,935 mg Amlodipinbesilat, entsprechend 5 mg Amlodipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 104,5 mg Lactose-Monohydrat

Natrixam 1,5 mg/10 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Eine Tablette enthält 1,5 mg Indapamid und 13,87 mg Amlodipinbesilat, entsprechend 10 mg Amlodipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 104,5 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Natrixam 1,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Weiß, runde, zweischichtige Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit 9 mm Durchmesser und Prägung „*☞“ auf einer Seite.

Natrixam 1,5 mg/10 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Pinkfarbene, runde, zweischichtige Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit 9 mm Durchmesser und Prägung „*☞“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Natrixam ist indiziert als Substitutionstherapie für die Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch die gleichzeitige Gabe von Indapamid und Amlodipin in entsprechender Dosis bereits kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette täglich, vorzugsweise morgens, unzerteilt und unzerkaut mit Wasser einnehmen.

Die Fixkombination ist nicht geeignet für die Initiierung einer Therapie.

Wenn eine Änderung der Dosierung notwendig ist, sollte eine Dosistitration mit den individuellen Einzelkomponenten durchgeführt werden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natrixam bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Ältere Patienten (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Ältere Patienten können unter Berücksichtigung ihrer Nierenfunktion mit Natrixam behandelt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamide, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- Hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberfunktionsstörungen
- Hypokaliämie
- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. höhergradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Hepatische Enzephalopathie:

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall ist Natrixam aufgrund des Vorhandenseins von Indapamid sofort abzusetzen.

Lichtempfindlichkeit:

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertensive Krise:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht belegt werden.

Wasser- und Elektrolythaushalt:

- **Natriumplasmaspiegel:**

Dieser ist vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen. (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernstesten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

- **Kaliumplasmaspiegel:**

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen dar. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel $< 3,4$ mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren, unterernährten und /oder Patienten, die mit mehreren Arzneimitteln behandelt werden, sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und solchen mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden Torsade de pointes.

In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte. Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapieresistent sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

- **Magnesiumplasmaspiegel:**

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

- **Calciumplasmaspiegel:**

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hypercalcämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

Blutzuckerspiegel:

Aufgrund des Vorhandenseins von Indapamid ist bei Diabetikern der Blutzuckerspiegel, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie, engmaschig zu kontrollieren.

Herzinsuffizienz:

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödem. Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Nierenfunktion:

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. nur geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Plasmakreatininspiegel $< 25 \text{ mg/l}$ bzw. $< 220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Plasmakreatininspiegel nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen.

Eine Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut und des Plasmakreatininspiegels kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Amlodipin kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Die Wirkung des Kombinationspräparats Natrixam auf eine Nierendysfunktion wurde nicht untersucht. Bei einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosierung von Natrixam der Dosierung der jeweiligen Einzelbestandteile entsprechen.

Harnsäurespiegel:

Aufgrund des Vorhandenseins von Indapamid kann bei Patienten mit Hyperurikämie eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosisbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht angewendet werden.

Die Wirkung des Kombinationspräparats Natrixam auf eine Leberdysfunktion wurde nicht untersucht. Unter Berücksichtigung der Wirkung von Indapamid und Amlodipin ist Natrixam kontraindiziert bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion und sollte bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich zu beenden. Wenn der unkontrollierte Augeninnendruck bestehen bleibt, sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

Leistungssportler:

Die Anwendung von Natrixam kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Ältere Patienten:

Ältere Patienten können unter Berücksichtigung ihrer Nierenfunktion mit Natrixam behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hilfsstoffe:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem totalen Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollten Natrixam nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Natrixam enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Indapamid:

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

Lithium:

Erhöhung des Lithiumspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich:

Torsade de pointes-induzierende Substanzen wie z. B., aber nicht beschränkt auf:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium),
- Bestimmte Antipsychotika:
Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin),
Benzamide (z. B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),
Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol),
- Andere Antipsychotika (z. B. Pimozid),
- Andere Substanzen (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v., Methadon, Astemizol, Terfenadin)

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes (begünstigt durch Hypokaliämie).

Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur bevor mit dieser Kombination begonnen wird.

Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung.

Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie Torsade de pointes hervorzurufen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2 Inhibitoren, hochdosierte Acetylsalicylsäure (≥ 3 g/Tag):

Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid.

Risiko eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation (Verminderung der glomerulären Filtration).

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

ACE-Hemmer:

Risiko eines starken Blutdruckabfalls und/ oder eines akuten Nierenversagens bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei Nierenarterienstenose).

Wenn bei Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat, ist es notwendig

- entweder das Diuretikum drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und dann ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz sollte mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglichst nachdem die Dosierung des gleichzeitig verabreichten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.

Auf jeden Fall ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Plasmakreatinins) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu kontrollieren.

Sonstige Mittel mit kaliumspiegelsenkender Wirkung: Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien:

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Nicht-stimulierende Laxantien anwenden.

Digitalispräparate:

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

Baclofen:

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

Allopurinol:

Die gleichzeitige Anwendung mit Indapamid kann die Wahrscheinlichkeit für Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

Bei folgenden Kombinationen sind ferner Wechselwirkungen möglich:

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren):

Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus) kommen. Es sollte eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, sowie ggf. eine Anpassung der Therapie erfolgen.

Metformin:

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Lactatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn der Plasmakreatininspiegel 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.

Jodhaltige Kontrastmittel:

Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen, wenn jodhaltige Kontrastmittel (insbesondere in hohen Dosen) verwendet werden. Eine Rehydratation ist vor Anwendung des jodhaltigen Kontrastmittels erforderlich.

Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika:

Blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Calcium(salze):

Risiko einer Hypercalcämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus:

Risiko erhöhter Plasma-Kreatininspiegel ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

Kortikoide, Tetracosactid (systemisch):

Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Kortikoide).

Für Amlodipin:**Dantrolen (Infusion):**

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit **Grapefruit** oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

CYP3A-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle und eine Dosisanpassung notwendig werden.

Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

CYP3A4-Induktoren:

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

Tacrolimus:

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusedosis gegebenenfalls angepasst werden.

mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) Inhibitoren:

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Ciclosporin:

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind

Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % - 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Simvastatin:

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund der Wirkungsweise der beiden Wirkstoffe dieses Kombinationspräparates wird die Anwendung von Natrixam in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Schwangerschaft:

Für Indapamid

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Eine längere Thiazid-Exposition während des dritten Trimesters einer Schwangerschaft kann bei der Mutter sowohl das Plasma-Volumen als auch den uteroplazentären Blutfluss reduzieren. Dies kann zu einer fetoplazentären Ischämie und einer Wachstumsverzögerung führen. Zudem wurden, nach Exposition kurz vor dem Geburtstermin, seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Effekte bezüglich der Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Für Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher nicht belegt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Für Indapamid

Es gibt keine ausreichenden Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch beim Menschen übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Indapamid ist eng mit den Thiazid-Diuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder sogar einer Unterdrückung des Milchflusses während des Stillens in Zusammenhang gebracht wurden.

Für Amlodipin

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Fertilität:

Für Indapamid

Reproduktionstoxizitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten haben keine Auswirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Effekte auf die menschliche Fertilität zu erwarten.

Für Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Natrixam hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

- Normalerweise beeinflusst Indapamid die Reaktionsfähigkeit nicht. Vor allem bei Behandlungsbeginn oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva können aber im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung individuell unterschiedliche Reaktionen auftreten, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.
- Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Indapamid und Amlodipin, einzeln angewendet, sind Hypokaliämie, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sehverschlechterung, Diplopie, Palpitationen, Flush, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Diarrhö, Verstopfung, makulopapulöser Ausschlag, Knöchelschwellungen, Muskelspasmen, Ödeme, Ermüdung und Asthenie.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Indapamid und Amlodipin, mit diesen Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Indapamid	Amlodipin
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	-	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie	Sehr selten	Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten	Sehr selten
	Agranulozytose	Sehr selten	-
	Aplastische Anämie	Sehr selten	-
	Hämolytische Anämie	Sehr selten	-
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	-	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Häufig	-
	Hyponatriämie mit Hypovolämie*	Gelegentlich	-
	Hypochlorämie	Selten	-

	Hypomagnesiämie	Selten	-
	Hyperglykämie	-	Sehr selten
	Hyperkalzämie	Sehr selten	-
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	-	Gelegentlich
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	-	Gelegentlich
	Depression	-	Gelegentlich
	Verwirrtheitszustand	-	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	-	Häufig (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Schwindelgefühl	-	Häufig (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Kopfschmerzen	Selten	Häufig (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Tremor	-	Gelegentlich
	Dysgeusie	-	Gelegentlich
	Synkope	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Hypoästhesie	-	Gelegentlich
	Parästhesie	Selten	Gelegentlich
	Erhöhter Muskeltonus	-	Sehr selten
	Periphere Neuropathie	-	Sehr selten
	Extrapyramidale Störungen (extrapyramidales Syndrom)	-	Nicht bekannt
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz	Nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)	
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung	Nicht bekannt	Häufig
	Diplopie	-	Häufig
	Myopie	Nicht bekannt	-
	Akutes Winkelverschlussglaukom	Nicht bekannt	-
	Choroidaler Erguss	Nicht bekannt	-
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	-	Gelegentlich
	Vertigo	Selten	-
Herzerkrankungen	Palpitationen	-	Häufig
	Myokardinfarkt	-	Sehr selten
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)	Sehr selten	Gelegentlich

	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend)	Nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-
Gefäßerkrankungen	Flush	-	Häufig
	Hypotonie	Sehr selten	Gelegentlich
	Vaskulitis	-	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	-	Häufig
	Husten	-	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	-	Häufig
	Übelkeit	Selten	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Dyspepsie	-	Häufig
	Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten	-	Häufig
	Mundtrockenheit	Selten	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten
	Gastritis	-	Sehr selten
	Gingivahyperplasie	-	Sehr selten
	Diarrhö	-	Häufig
	Verstopfung	Selten	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	Nicht bekannt	Sehr selten
	Ikterus	-	Sehr selten
	veränderte Leberfunktion	Sehr selten	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig	-
	Purpura	Gelegentlich	Gelegentlich
	Alopezie	-	Gelegentlich
	Hautverfärbung	-	Gelegentlich
	Hyperhidrosis	-	Gelegentlich
	Pruritus	-	Gelegentlich
	Ausschlag	-	Gelegentlich
	Exanthem	-	Gelegentlich
	Angioödem	Sehr selten	Sehr selten
	Urtikaria	Sehr selten	Gelegentlich
	Toxische epidermale Nekrolyse	Sehr selten	Nicht bekannt
	Stevens-Johnson- Syndrom	Sehr selten	Sehr selten
	Erythema multiforme	-	Sehr selten
	Exfoliative Dermatitis	-	Sehr selten
	Quincke-Ödem	-	Sehr selten
	Lichtempfindlichkeit	Fälle von Lichtempfindlichkeits- reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knöchelschwellung	-	Häufig
	Arthralgie	-	Gelegentlich
	Myalgie	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Muskelspasmen	Nicht bekannt	Häufig
	Muskelschwäche	Nicht bekannt	-

	Rhabdomyolyse	Nicht bekannt	-
	Rückenschmerzen	-	Gelegentlich
	Möglichkeit einer Exazerbation eines vorbestehenden systemischen Lupus erythematodes	Nicht bekannt	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen	-	Gelegentlich
	Nykturie	-	Gelegentlich
	Pollakisurie	-	Gelegentlich
	Niereninsuffizienz	Sehr selten	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich	Gelegentlich
	Gynäkomastie	-	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme	-	Sehr häufig
	Ermüdung	Selten	Häufig
	Thoraxschmerzen	-	Gelegentlich
	Asthenie	-	Häufig
	Schmerzen	-	Gelegentlich
	Unwohlsein	-	Gelegentlich
Untersuchungen	Gewicht erhöht	-	Gelegentlich
	Gewicht erniedrigt	-	Gelegentlich
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG	Nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-
	erhöhte Blutzuckerwerte	Nicht bekannt Daher ist die Indikation zum Einsatz dieser Diuretika bei Patienten mit Gicht oder Diabetes besonders streng zu stellen	-
	erhöhte Blutharnsäurewerte	Nicht bekannt Daher ist die Indikation zum Einsatz dieser Diuretika bei Patienten mit Gicht oder Diabetes besonders streng zu stellen	-
	erhöhte Leberenzymwerte	Nicht bekannt	Sehr selten**

* kann zu Dehydratation und orthostatischer Hypotonie führen. Der damit einhergehende Chloridverlust kann zu einer sekundären kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Allerdings ist diese Nebenwirkung sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch hinsichtlich des Schweregrads als gering einzustufen.

** meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Phase II und Phase III - Studien, die Indapamid 1,5 mg und 2,5 mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasmaspiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 3.4 mmol/l wurde bei 10 % der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 4 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 3.4 mmol/l wurde bei 25 % der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 10 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu einer Überdosierung von Natrixam beim Menschen vor.

Für Indapamid

Symptome

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 27-fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.

Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Behandlung

Sofortmaßnahmen: Entgiftung durch Magenspülung und/ oder Verabreichung von Medizinalkohle. Danach Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.

Für Amlodipin

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgsversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker und Diuretika
ATC Code: C08GA02

Wirkmechanismus

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Nierentubulus. Indapamid führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker). Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien der Phase II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam, wobei die antihypertensive Wirkung bereits mit Dosierungen erzielt wurde, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid steht mit einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Verminderung des peripheren Gesamtwiderstands und des arteriellen Widerstands in Zusammenhang.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- fettstoffwechselneutral ist (kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin);
- kohlenhydratstoffwechselneutral ist, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkung von Natrixam auf die Mortalität und Morbidität ist derzeit noch unbekannt.

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen wurden die Auswirkungen von Amlodipin auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie

im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33 357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und durchschnittlich über 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2-Diabetes (36,1 %) HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit oder nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 % KI [0,90 bis 1,07]; p = 0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 % KI [1,25 bis 1,52]; p < 0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 % KI [0,89 bis 1,02]; p = 0,20).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Natrixam bei Kindern vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Natrixam eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der Hypotonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Anwendung von Indapamid und Amlodipin verglichen mit der Anwendung der Einzelsubstanzen ändert nicht deren pharmakokinetische Eigenschaften.

Indapamid

Bei der Darreichungsform von Indapamid 1,5 mg handelt es sich um eine Retardformulierung, die den in einem Matrixsystem gleichmäßig verteilten Wirkstoff verzögert freisetzt.

Resorption

Das aus der Matrixtablette freigesetzte Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird zwar die Resorptionsgeschwindigkeit geringfügig erhöht, doch bleibt die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge davon unbeeinflusst.

Der maximale Plasmaspiegel nach Einmalgabe wird ca. 12 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Durch wiederholte Verabreichung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen begrenzen. Es bestehen intra-individuelle Schwankungen.

Verteilung

Indapamid wird zu 79 % an Plasmaproteine gebunden.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Mittel bei 18 Stunden).

Der Steady-State wird nach 7 Tagen erreicht.

Auch bei wiederholter Verabreichung kommt es nicht zur Kumulation.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal (70 % der verabreichten Dosis) sowie fäkal (22 %) in Form von pharmakologisch inaktiven Metaboliten.

Risikopatienten

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei niereninsuffizienten Patienten unverändert.

Amlodipin

Amlodipin wird als schnellfreisetzende Formulierung eingesetzt.

Resorption, Verteilung und Plasmaproteinbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/ Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Natrixam wurde bisher nicht in präklinischen Studien untersucht.

Indapamid

Die höchsten *p.o.* verabreichten Dosen (40- bis 8 000-fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z. B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation.

Tests mit Indapamid auf mutagene und kanzerogene Eigenschaften zeigten negative Resultate.

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten, Mäusen und Kaninchen zeigten keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte.

Die Fertilität wurde weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin

behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der höchsten von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten. Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf Gen- oder Chromosomenebene.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Povidon (K30)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Filmüberzug

Natrixam 1,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Glycerol
Hypromellose
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Titandioxid (E171)

Natrixam 1,5 mg/10 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Glycerol
Hypromellose
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen:

1×15 (15) Tabletten, 2×15 (30) Tabletten (auch als Klinikpackung), 4×15 (60) Tabletten, 6×15 (90) Tabletten, 7×14 (98) Tabletten

HDPE-Behältnis mit einer Sicherheitsschraubkappe aus Polypropylen:

1×100 (100) Tabletten, 5×100 (500) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Mitvertrieb:

Servier Deutschland GmbH
Elsenheimerstr. 53
80687 München
Telefon: (089) 5 70 95-01
Telefax: (089) 5 70 95-1 26

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Natrixam 1,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung: 7010559.00.00

Natrixam 1,5 mg/10 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung: 7010560.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Februar 2023

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.04.2024

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig