

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Natrixam 1,5 mg / 5 mg comprimate cu eliberare modificată

Natrixam 1,5 mg / 10 mg comprimate cu eliberare modificată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține indapamidă 1,5 mg și besilat de amlodipină 6,935 mg echivalent cu amlodipină 5 mg.


Un comprimat conține indapamidă 1,5 mg și besilat de amlodipină 13,87 mg echivalent cu amlodipină 10 mg.


Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 104,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată.

Comprimate cu eliberare modificată, filmate, de culoare albă, cu două straturi, rotunde, cu diametrul de 9 mm, gravate cu  pe una dintre fețe.

Comprimate cu eliberare modificată, filmate, de culoare roz, cu două straturi, rotunde, cu diametrul de 9 mm, gravate cu  pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Natrixam este indicat ca tratament de substituție în hipertensiunea arterială esențială, la pacienți a căror afecțiune este deja controlată cu indapamidă și amlodipină, administrate concomitent, în aceleași doze.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Un comprimat pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața, înghițit întreg cu un pahar cu apă, fără a fi mestecat.

Combinăția în doză fixă nu este indicată ca tratament de inițiere.

Dacă este necesară o schimbare a dozei, trebuie avută în vedere stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente.

## Grupe speciale de pacienți

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Natrixam la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4):*

Tratamentul este contraindicat în insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

### *Vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2):*

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Natrixam corespunzător funcției renale.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4):*

Tratamentul este contraindicat în insuficiența hepatică severă.

Dozele recomandate de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată nu au fost stabilite; prin urmare, stabilirea dozei trebuie efectuată cu precauție și trebuie să înceapă cu doza cea mai mică a intervalului de doze (vezi pct. 4.4 și 5.2).

## Mod de administrare

Administrare orală.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, la alte sulfonamide, la derivați dihidropiridinici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min)
- Encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie
- Hipotensiune arterială severă
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- Obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare)
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Atenționări speciale

#### *Encefalopatie hepatică:*

Atunci când funcția hepatică este afectată, diureticele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică ce poate evolua spre comă hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă aceasta apare, din cauza prezenței indapamidei, administrarea Natrixam trebuie întreruptă imediat.

#### *Fotosensibilitate:*

Au fost raportate cazuri de fotosensibilitate la utilizarea diureticelor tiazidice și a celor înrudite cu tiazidele (vezi pct. 4.8). Dacă reacțiile de fotosensibilitate apar în timpul tratamentului, se recomandă oprirea acestuia. Dacă se consideră necesară reluarea tratamentului cu diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiații UVA artificiale.

### Precauții pentru utilizare

#### *Criza hipertensivă:*

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în criza hipertensivă nu au fost stabilite.

#### *Echilibru hidroelectrolitic:*

- **Natriemie:**

Aceasta trebuie determinată înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatică de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, prin urmare, este necesară determinarea periodică. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici sau la pacienții cu ciroză (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Orice tratament diuretic poate produce hiponatriemie, uneori cu consecințe foarte grave.

Hiponatriemia însoțită de hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate conduce la alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

- **Kaliemie:**

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este un risc major al diureticelor tiazidice și al celor înrudite cu tiazidele. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției hipokaliemiei (< 3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe de pacienți cu risc crescut, cum sunt vârstnicii, pacienții malnutriți și/sau cu polimedicatie, pacienții cu ciroză cu edeme și ascită, pacienții cu afecțiune coronariană și insuficiență cardiacă. În acest caz, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor cardiace și riscul aritmiilor.

De asemenea, pacienții cu interval QT prelungit sunt un grup de risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum și bradicardia, reprezintă un factor favorizant pentru apariția aritmiilor severe, în special torsada vârfurilor, care poate fi letală.

În toate cazurile menționate mai sus este necesară determinarea mai frecventă a kaliemiei. Prima testare a kaliemiei trebuie efectuată în prima săptămână după începerea tratamentului.

Dacă se observă hipokaliemie, este necesară corectarea. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

- **Magneziemie:**

S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite cu acestea, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

- **Calcemie:**

Diureticele tiazidice și cele înrudite cu tiazidele pot reduce excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Hipercalcemia evidentă poate fi legată de existența unui hiperparatiroidism nedignosticat. Tratamentul trebuie întrerupt înaintea investigării funcției paratiroide.

#### *Glicemie:*

Din cauza prezenței indapamidei, monitorizarea glicemiei este importantă la pacienții cu diabet zaharat, mai ales în prezența hipokaliemiei.

#### *Insuficiență cardiacă:*

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu controlat placebo, efectuat pe termen lung la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa III și IV NYHA), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul care a primit placebo. Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare și de mortalitate.

#### *Funcția renală:*

Diureticele tiazidice și cele înrudite cu tiazidele sunt pe deplin eficiente numai atunci când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia sub valoarea de 25 mg/ml, adică 220 μmol/l la adult). La vârstnici, valoarea creatininemiei trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, determinată de pierderea de apă și sodiu de la începutul tratamentului cu diuretice, determină o scădere a filtrării glomerulare. Poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatică ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe la persoanele cu funcție renală normală, dar poate agrava o disfuncție renală preexistentă.

Amlodipina poate fi utilizată în doze normale la pacienții cu insuficiență renală. Modificările concentrațiilor plasmatică ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Efectul combinației în doză fixă Natrixam nu a fost studiat în caz de disfuncție renală. În insuficiența renală, dozele de Natrixam trebuie să corespundă dozelor componentelor individuale administrate separat.

#### *Acid uric:*

Din cauza prezenței indapamidei, pacienții cu hiperuricemie prezintă un risc crescut de apariție a atacurilor de gută.

#### *Funcția hepatică:*

La pacienții cu funcția hepatică alterată, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit iar valorile ASC sunt mai mari; dozele recomandate nu au fost stabilite. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cele mai mici doze ale intervalului de doze și se recomandă precauție, atât la începutul tratamentului, cât și la creșterea dozelor.

Efectul combinației în doză fixă Natrixam nu a fost studiat în caz de disfuncție hepatică. Luând în considerare efectele indapamidei și amlodipinei, Natrixam este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, și se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată.

#### *Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi închis secundar*

Sulfonamidele sau derivații de sulfonamidă sunt medicamente ce pot provoca o reacție idiosincritică, manifestată prin efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și de obicei apar în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea medicamentului. Netratat, glaucomul acut cu unghi închis poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar este întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamente medicale sau chirurgicale prompte pot fi luate în considerare în cazul în care presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergii la sulfonamide sau peniciline.

#### *Sportivi*

Sportivii trebuie atenționați că acest medicament conține o substanță activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

#### *Vârstnici*

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Natrixam corespunzător funcției renale (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### *Excipienți:*

Natrixam nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

#### Natriemie

Natrixam conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Cu privire la indapamidă:*

### Administrări concomitente nerecomandate:

#### **Litiu:**

Creșteri ale concentrației plasmatice a litiului cu semne de supradozaj, cum sunt în cazul dietei hiposodate (scăderea eliminării urinare a litiului). Cu toate acestea, dacă utilizarea diureticilor este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a litiului și ajustarea dozelor.

### Administrări concomitente care necesită prudență

**Medicamente care determină torsada vârfurilor**, cum sunt, dar fără a se limita la:

- medicamente antiaritmice clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- medicamente antiaritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu),
- unele medicamente antipsihotice: fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirufenone (de exemplu, droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (de exemplu, pimozidă),
- alte medicamente (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată intravenos, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină administrată intravenos, metadonă, astemizol, terfenadină).

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special *torsada vârfurilor* (hipokaliemia este un factor de risc). Este necesară prevenirea hipokaliemiei și corectarea acesteia, dacă este necesar, înaintea tratamentului cu această combinație în doză fixă. Se recomandă monitorizare clinică, a concentrațiilor plasmatice a electroliților și ECG.

*Utilizați medicamente care nu au dezavantajul de a determina torsada vârfurilor în prezența hipokaliemiei.*

#### **AINS (administrare sistemică), inclusiv inhibitori selectivi de COX-2, doze mari de acid acetilsalicilic ( $\geq 3$ g/zi):**

Poate apărea o reducere a efectului antihipertensiv al indapamidei.

Risc de insuficiență renală acută la pacienții deshidratați (scădere a filtrării glomerulare). Se recomandă hidratarea pacienților și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului.

#### **Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA):**

Există risc de hipotensiune arterială apărută brusc și/sau insuficiență renală acută atunci când tratamentul cu inhibitori ai ECA este început în prezența unei depleții de sodiu pre-existente (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală).

*În caz de hipertensiune arterială*, atunci când tratamentul anterior cu diuretice a determinat depleție de sodiu, este necesar:

- fie întreruperea tratamentului cu diuretic cu 3 zile înainte de începerea tratamentului cu inhibitori ai ECA și, dacă este necesar, reluarea tratamentului cu un diuretic hipokaliemiant;
- fie începerea tratamentului cu doze mici de inhibitor al ECA și creșterea treptată a dozei.

*În caz de insuficiență cardiacă congestivă*, se recomandă începerea tratamentului cu doze foarte mici de inhibitor al ECA, eventual după scăderea dozei de diuretic hipokaliemiant administrat concomitent.

*În toate cazurile*, se recomandă monitorizarea funcției renale (creatininemia) în timpul primelor săptămâni de tratament cu un inhibitor al ECA.

#### **Alte substanțe care pot determina hipokaliemie: amfotericină B (administrare i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante:**

Risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv).

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului și, dacă este necesar, corectarea acesteia. Se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului concomitent cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative de volum.

**Glicozide cardiace:**

Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor.

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică a potasiului, a magneziemiei și a ECG și, dacă este necesar, reevaluarea tratamentului.

**Baclofen:**

Potențarea efectului antihipertensiv.

Se recomandă hidratarea pacientului și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului.

**Alopurinol:**

Administrarea concomitentă cu indapamida poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Administrări concomitente care trebuie luate în considerare:

**Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren):**

Deși asocierile raționale sunt utile la unii pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică a potasiului și a ECG și, dacă este necesar, reevaluarea tratamentului.

**Metformin:**

Risc crescut de acidoză lactică indusă de metformin, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională asociată cu utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. Nu utilizați metformin atunci când concentrația plasmatică a creatininei depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

**Substanțe de contrast iodate:**

În caz de deshidratare determinată de diuretice, există risc crescut de insuficiență renală acută, în special atunci când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate.

Se recomandă rehidratarea înaintea administrării substanței de contrast iodate.

**Antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei, neuroleptice:**

Creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

**Calciu (săruri):**

Risc de hipercalemie determinat de scăderea eliminării renale a calciului.

**Ciclosporină, tacrolimus:**

Risc de creștere a concentrației plasmatică a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatică a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline.

**Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică):**

Scădere a efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină determinată de corticosteroizi).

Cu privire la amlodipină:

**Dantrolen (perfuzie):** la animale, s-au observat fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular asociate hiperkaliemiei, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă să se evite administrarea concomitentă a blocanților canalelor de calciu cum este amlodipina la pacienții susceptibili de hipertermie malignă sau în timpul tratamentului pentru hipertermie malignă.

Nu se recomandă administrarea amlodipinei împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut, din cauza posibilității de creștere a biodisponibilității la unii pacienți, care determină creșterea efectului de scădere a tensiunii arteriale.

**Inhibitori ai CYP3A4:** administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azolic, antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină. Expresia clinică a acestor variații farmacocinetice poate fi mai accentuată la vârstnici. Prin urmare, este necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții tratați cu claritromicină în asociere cu amlodipină. Se recomandă o monitorizare atentă a pacienților atunci când amlodipina este asociată cu claritromicină.

**Inductori ai CYP3A4:** administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4 poate determina variații ale concentrației plasmatice a amlodipinei. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozelor în timpul și după administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, hypericum perforatum).

**Efectele amlodipinei asupra altor medicamente:** efectul amlodipinei de scădere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

În studiile clinice privind interacțiunile, amlodipina nu a modificat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

**Tacrolimus:** Există un risc de creștere a concentrației plasmatice a tacrolimus atunci când este administrat în asociere cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrației plasmatice a tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.

**Mecanismul de acțiune al inhibitorilor rapamicinei (mTOR):** inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR și amlodipinei poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

**Ciclosporină:** Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea ciclosporinei cu amlodipina la voluntari sănătoși sau la alte categorii de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației ciclosporinei la finalul intervalului de dozare (în medie 0% - 40%).

Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină, iar scăderea dozei de ciclosporină trebuie realizată la nevoie.

**Simvastatină:** administrarea concomitentă a unor doze repetate de 10 mg amlodipină cu 80 mg simvastatină a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea simvastatinei în monoterapie. La pacienții tratați cu amlodipină, se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg pe zi.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Din cauza efectelor fiecărei componente a combinației în doză fixă asupra sarcinii și alăptării, Natrixam nu este recomandat în timpul sarcinii. Natrixam nu este recomandat în timpul alăptării.

##### Sarcină

##### Cu privire la indapamidă

Datele provenite din utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în timpul

trimestrului al treilea de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie fetoplacentară și întârziere a creșterii. În plus, după expunerea în apropierea termenului, s-au raportat cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuți.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### Cu privire la amlodipină

Siguranța amlodipinei asupra sarcinii la om nu a fost stabilită.

În studiile la animale, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată la doze mari (vezi pct. 5.3).

#### Alăptare

##### Cu privire la indapamidă

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele uman. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hipokaliemie. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate, în cazul administrării în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar supresia lactației.

##### Cu privire la amlodipină

Amlodipina se excretă în laptele uman. Procentul transferat sugarului din doza utilizată de mamă a fost estimat la un interval interquartilă de 3 – 7%, cu un maximum de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

#### Fertilitate

##### Cu privire la indapamidă

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează efecte asupra fertilității la om.

##### Cu privire la amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozozilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au observat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Natrixam are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:

- Indapamida nu afectează vigilența, dar pot apărea reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în cazul asocierii cu un alt medicament antihipertensiv.

În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

- Amlodipina poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau amlodipină manifestă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea lor de reacție poate fi afectată. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

#### **4.8 Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță



Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrarea separată a indapamidei și amlodipinei includ hipokaliemie, somnolență, amețeli, cefalee, tulburări de vedere, diplopie, palpitații, hiperemie a feței și gâtului, dispnee, dureri abdominale, greață, dispepsie, modificări ale tranzitului intestinal, diaree, constipație, erupții maculopapulare, umflare a gleznelor, spasme musculare, edeme, fatigabilitate și astenie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu indapamidă și amlodipină și clasificate după frecvență, astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $\leq 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $\leq 1/1000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Indapamidă	Amlodipină
<b>Infecții și infestări</b>	Rinită	-	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Leucopenie	Foarte rare	Foarte rare
	Trombocitopenie	Foarte rare	Foarte rare
	Agranulocitoză	Foarte rare	-
	Anemie aplastică	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	-
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate	-	Foarte rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipokaliemie	Frecvente	-
	Hiperglicemie	-	Foarte rare
	Hipercalcemie	Foarte rare	-
	Hiponatremie cu hipovolemie*	Mai puțin frecvente	-
	Hipocloremie	Rare	-
	Hipomagneziemie	Rare	-
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	-	Mai puțin frecvente
	Afectare a dispoziției (inclusiv anxietate)	-	Mai puțin frecvente
	Depresie	-	Mai puțin frecvente
	Stare confuzională	-	Rare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Somnolență	-	Frecvente (în special la începutul tratamentului)
	Amețeli	-	Frecvente (în special la începutul tratamentului)
	Cefalee	Rare	Frecvente (în special la începutul tratamentului)
	Tremor	-	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	-	Mai puțin frecvente
	Sincope	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Hipoestezie	-	Mai puțin frecvente
	Parestezii	Rare	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	-	Foarte rare

	Neuropatie periferică	-	Foarte rare
	Tulburare extrapiramidală (sindrom extrapiramidal)	-	Cu frecvență necunoscută
	Posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică	Cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-
<b>Tulburări oculare</b>	Afectare a vederii	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Diplopie	-	Frecvente
	Miopie	Cu frecvență necunoscută	-
	Glaucom acut cu unghi închis	Cu frecvență necunoscută	-
	Efuziune coroidiană	Cu frecvență necunoscută	-
	Vedere neclară	Cu frecvență necunoscută	-
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Tinnitus	-	Mai puțin frecvente
	Vertij	Rare	-
<b>Tulburări cardiace</b>	Palpitații	-	Frecvente
	Infarct miocardic	-	Foarte rare
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Torsada vârfurilor (potențial letală)	Cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.4 and 4.5)	-
<b>Tulburări vasculare</b>	Hiperemie a feței și gâtului	-	Frecvente
	Hipotensiune arterială	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Vasculită	-	Foarte rare
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Dispnee	-	Frecvente
	Tuse	-	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Dureri abdominale	-	Frecvente
	Greață	Rare	Frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispepsie	-	Frecvente
	Modificări ale tranzitului intestinal	-	Frecvente
	Xerostomie	Rare	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	-	Foarte rare
	Hiperplazie gingivală	-	Foarte rare
	Diaree	-	Frecvente
	Constipație	Rare	Frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Hepatită	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Icter	-	Foarte rare

	Funcție hepatică anormală	Foarte rare	-
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții maculopapulare	Frecvente	-
	Purpură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Alopecie	-	Mai puțin frecvente
	Decolorare cutanată	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente
	Prurit	-	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	-	Mai puțin frecvente
	Exantemă	-	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Foarte rare	Foarte rare
	Urticarie	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Necroliză epidermică toxică	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Sindrom Stevens-Johnson	Foarte rare	Foarte rare
	Eritem polimorf	-	Foarte rare
	Dermatită exfoliantă	-	Foarte rare
	Edem Quinke	-	Foarte rare
	Fotosensibilitate	Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4).	Foarte rare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Umflare a gleznelor	-	Frecvente
	Artralгии	-	Mai puțin frecvente
	Mialgii	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Spasme musculare	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Slăbiciune musculară	Cu frecvență necunoscută	-
	Rabdomioliză	Cu frecvență necunoscută	-
	Dureri lombare	-	Mai puțin frecvente
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic pre-existent	Cu frecvență necunoscută	-
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Tulburări de micțiune	-	Mai puțin frecvente
	Nicturie	-	Mai puțin frecvente
	Polakiurie	-	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală	Foarte rare	-
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	-	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Edem	-	Foarte frecvente
	Fatigabilitate	Rare	Frecvente
	Durere toracică	-	Mai puțin frecvente
	Astenie	-	Frecvente
	Durere	-	Mai puțin frecvente
	Stare generală de rău	-	Mai puțin frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	Creștere a greutateii corporale	-	Mai puțin frecvente

Scădere a greutății corporale	-	Mai puțin frecvente
Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	Cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-
Creștere a glicemiei	Cu frecvență necunoscută Oportunitatea administrării acestor diuretice trebuie evaluată foarte atent la pacienții cu gută sau diabet zaharat	-
Creștere a uricemiei	Cu frecvență necunoscută Oportunitatea administrării acestor diuretice trebuie evaluată foarte atent la pacienții cu gută sau diabet zaharat	-
Creștere a enzimelor hepatice	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare**

\* responsabilă pentru deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate produce alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul de afectare sunt nesemnificative.

\*\* cel mai frecvent reprezentate prin coleastă

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamidă 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.

- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Natrixam la om.

Pentru indapamidă:

### Simptome

Indapamida nu a prezentat efecte toxice până la doza de 40 mg, adică de 27 ori doza terapeutică. Semnele intoxicației acute sunt reprezentate de tulburările hidroelectrolitice (hiponatriemie, hipokaliemie). Din punct de vedere clinic, pot apărea greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie mergând până la anurie (determinată de hipovolemie).

### Abordare terapeutică

Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului ingerat prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, urmate de restabilirea echilibrului hidroelectrolitic într-o unitate medicală specializată, până la normalizare.

### Pentru amlodipină:

Experiența privind supradozajul intenționat la om este limitată.

### Simptome

Datele disponibile sugerează că supradozajul sever poate determina vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, inclusiv șoc cu final letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

### Abordare terapeutică

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită monitorizare cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției respiratorii și cardiace, ridicarea membrelor inferioare ale pacientului și supravegherea volumului circulant și a excreției urinare.

Dacă nu există contraindicații, un vasoconstrictor poate fi util pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale. Perfuzia cu gluconat de calciu poate fi benefică pentru înlăturarea efectelor blocării canalelor de calciu.

În unele cazuri, lavajul gastric poate fi util. La voluntarii sănătoși, s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui la cel mult 2 ore după administrarea a 10 mg amlodipină reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă puternic de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie utilă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: blocante ale canalelor de calciu și diuretic, codul ATC: C08GA02

#### *Mecanism de acțiune*

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indolic, înrudită farmacologic cu grupul diureticelor tiaزيدice, care acționează prin inhibarea reabsorbției sodiului în segmentul cortical de diluție. Crește excreția urinară a sodiului și clorului și, într-o măsură mai mică, excreția potasiului și magneziului, crescând astfel excreția urinară și având un efect antihipertensiv.

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupa dihidropiridinelor (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace și vasculare.

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare direct asupra musculaturii netede vasculare.

### *Efecte farmacodinamice*

Studiile de fază II și III cu indapamidă administrată în monoterapie au demonstrat un efect antihipertensiv cu durată de 24 de ore. Acest efect a fost prezent la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate mică.

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este legată de îmbunătățirea complianței arteriale și de reducerea rezistenței arteriolare și periferice totale.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

După o anumită doză, diureticele tiazidice și înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, în timp ce reacțiile adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficient, doza nu trebuie crescută.

De asemenea, s-a demonstrat că la pacienții cu hipertensiune arterială, tratamentul pe termen scurt, mediu și lung cu indapamidă:

- nu interferă cu metabolismul lipidic: trigliceridele, LDL-colesterolul și HDL-colesterolul,
- nu interferă cu metabolismul glucidic, nici măcar la pacienții diabetici hipertensivi.

La pacienții cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică de amlodipină reduce semnificativ tensiunea arterială, atât în clinostatism cât și în ortostatism, pe o perioadă de 24 de ore. Datorită instalării treptate a acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu reprezintă o caracteristică a administrării amlodipinei.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificări al profilului lipidelor plasmatic și este indicată pentru utilizarea la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

### *Eficacitate și siguranță clinică*

Natrixam nu a fost studiat din punct de vedere al morbidității și mortalității.

Pentru amlodipină, un studiu dublu-orb randomizat, pentru investigarea morbidității și mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihipertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT), a fost efectuat pentru a compara medicamente mai noi, și anume amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) ca tratamente de primă linie, cu un diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

A fost randomizat un număr total de 33357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 ani sau mai mare, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni anterior înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică documentată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL-colesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul înrolării (21,9%).

Criteriul de evaluare finală principal al studiului a fost combinat, incluzând boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel tratat cu clortalidonă nu au existat diferențe semnificative privind criteriul de evaluare finală principal: RR (risc relativ) 0,98, ÎI (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], p=0,65. În ceea ce privește criteriile de evaluare secundare, incidența insuficienței cardiace (parte componentă a criteriului de evaluare cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul cu amlodipină comparativ cu grupul cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%; RR 1,38; ÎI 95% [1,25-1,52]; p<0,001). Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel tratat cu clortalidonă: RR 0,96; ÎI 95% [0,89-1,02]; p=0,20.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Natrixam la copii și adolescenți. Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Natrixam la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă a indapamidei și amlodipinei nu modifică proprietățile farmacocinetice ale acestora comparativ cu administrarea separată.

### Indapamidă:

Indapamida 1,5 mg se prezintă sub forma unei doze cu eliberare prelungită, bazată pe un sistem matriceal în care substanța activă este dispersată într-un vehicul ce permite eliberarea susținută a indapamidei.

### Absorbție:

Cantitatea de indapamidă eliberată este absorbită rapid și în totalitate la nivelul tractului gastro-intestinal. Alimentele cresc ușor viteza de absorbție, dar nu influențează cantitatea de substanță activă absorbită.

Concentrația plasmatică maximă după administrare în doză unică se atinge la aproximativ 12 ore de la ingestie, administrarea repetată limitând variațiile concentrațiilor plasmatice între 2 prize. Există variabilitate intra-individuală.

### Distribuție:

Legarea de proteinele plasmatice a indapamidei este de 79%.

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 14-24 ore (cu o medie de 18 ore).

Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 7 zile.

Administrarea repetată nu determină acumularea medicamentului.

### Eliminare:

Eliminarea este în principal pe cale urinară (70% din doză) și prin materiile fecale (22%), sub formă de metaboliți inactivi.

### Pacienți cu grad mare de risc:

La pacienții cu insuficiență renală, parametrii farmacocinetici nu sunt modificați.

### Amlodipină:

Amlodipina se prezintă sub forma unei doze cu eliberare imediată.

### Absorbție, distribuție, legare de proteinele plasmatice:

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, cu concentrații plasmatice maxime între 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

### Metabolizare/eliminare:

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde unei doze zilnice unice. Amlodipina este metabolizată extensiv la nivel hepatic în metaboliți inactivi și excretată pe cale urinară în proporție de 10% ca amlodipină nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

### Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică. Clearance-ul amlodipinei este mai scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică,

având ca rezultat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

#### Utilizarea la vârstnici

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmaticice maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să fie scăzut, având ca rezultat creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost cele anticipate pentru categoria de vârstă studiată.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Natrixam nu a fost studiat în studii pre-clinice.

#### Indapamidă:

Cele mai mari doze administrate oral la diverse specii de animale (de 40 - 8000 ori mai mari decât doza terapeutică) au evidențiat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. Principalele simptome ale intoxicației în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, și anume bradipnee și vasodilatație periferică.

Testele privind proprietățile mutagene și carcinogene ale indapamidei au fost negative.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect embriotoxic sau teratogen la șobolan, șoarece sau iepure.

Fertilitatea nu a fost afectată la masculii sau femelele de șobolan.

#### Amlodipină:

##### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile privind funcția de reproducere la șobolani și șoareci au evidențiat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea supraviețuirii puilor, la doze de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

##### Afectarea fertilității

La șobolanii tratați cu amlodipină (masculi tratați 64 zile și femele tratate 14 zile anterior împerecherii) la doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) nu s-a evidențiat niciun efect asupra fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în care masculii au primit amlodipină besilat timp de 30 zile, în doze comparabile cu doza la om exprimată în mg/kg, s-a observat scăderea concentrației plasmaticice a hormonului de stimulare foliculară, precum și scăderi ale densității spermei, ale numărului de spermatozoizi maturi și ale celulelor Sertoli.

##### Carcinogeneză, mutageneză

La șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină pe cale orală timp de doi ani, la concentrații echivalente cu o doză zilnică de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză (la șoareci, similară cu, iar la șobolani de două ori mai mare\* decât doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoareci, dar nu și de doza maximă tolerată la șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau cromozomilor.

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**



## 6.1 Lista excipienților

### Nucleu:

Hipromeloză (E464)  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu (E572)  
Povidonă (E1201)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Hidrogenfosfat de calciu dihidrat  
Celuloză microcristalină (E460)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Amidon pregelatinizat de porumb

### Film:

Glicerol (E422)  
Hipromeloză (E464)  
Macrogol 6000  
Stearat de magneziu (E572)  
Dioxid de titan (E171)

### Nucleu:

Hipromeloză (E464)  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu (E572)  
Povidonă (E1201)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Hidrogenfosfat de calciu dihidrat  
Celuloză microcristalină (E460)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Amidon pregelatinizat de porumb

### Film:

Glicerol (E422)  
Hipromeloză (E464)  
Oxid de fer roșu (E172)  
Macrogol 6000  
Stearat de magneziu (E572)  
Dioxid de titan (E171)

## 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere PVC/Aluminiu:

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

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate prevăzute cu capac din polipropilenă cu filet pentru evidențierea deschiderii:

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

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13490/2020/01 – ambalaj cu 1x15 (15) comprimate cu eliberare modificată  
13490/2020/02 – ambalaj cu 2x15 (30) comprimate cu eliberare modificată  
13490/2020/03 – ambalaj cu 4x15 (60) comprimate cu eliberare modificată  
13490/2020/04 – ambalaj cu 6x15 (90) comprimate cu eliberare modificată  
13490/2020/05 – flacon cu 1x100 (100) comprimate cu eliberare modificată  
13490/2020/06 – flacon cu 5x100 (500) comprimate cu eliberare modificată

13491/2020/01 – ambalaj cu 1x15 (15) comprimate cu eliberare modificată  
13491/2020/02 – ambalaj cu 2x15 (30) comprimate cu eliberare modificată  
13491/2020/03 – ambalaj cu 4x15 (60) comprimate cu eliberare modificată  
13491/2020/04 – ambalaj cu 6x15 (90) comprimate cu eliberare modificată  
13491/2020/05 – flacon cu 1x100 (100) comprimate cu eliberare modificată  
13491/2020/06 – flacon cu 5x100 (500) comprimate cu eliberare modificată

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023