

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-3328/13.06.06

691/28.02.06 *Мил*

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕРТЕНСИФ филмирани таблетки  
TERTENSIF film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Indapamide hemihydrate | 2.500 mg  |
| Cornstarch             | 20.000 mg |
| Lactose                | 59.250 mg |
| Polyvidone excipient   | 4.000 mg  |
| Magnesium stearate     | 0.750 mg  |
| Talc                   | 3.500 mg  |

тегло на таблетката без филмовото покритие 90.000 mg

|                        |          |
|------------------------|----------|
| White beeswax          | 0.047 mg |
| Titanium dioxide       | 0.278 mg |
| Glycerol               | 0.087 mg |
| Sodium laurysulphate   | 0.017 mg |
| Hydroxymethylcellulose | 1.449 mg |
| Polyethyleneglycol     | 0.035 mg |
| Magnesium stearate     | 0.087 mg |

тегло на таблетката с филмовото покритие 92.000 mg

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирани таблетки

## 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Показания

Хипертония

### 4.2 Приложение и дозировка

Перорално: 1 таблетка за 24 часа, препоръчително е сутрин.

При лечение на хипертонията дневната доза не трябва да надвишава 2.5 mg (повече странични ефекти без по-добра ефективност)



#### 4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към сулфонамиди.

Тежка бъбречна недостатъчност.

Чернодробна енцефалопатия или тежка чернодробна недостатъчност.

Относителни контраиндикации: комбинирано приложение с литиеви препарати и неантиаритмични средства, предизвикващи torsades de pointes (виж Лекарствени взаимодействия).

#### 4.4. Предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

##### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

При нарушена чернодробна функция тиазидите и близки на тях по структура диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия. При поява на такава приложението на диуретика трябва незабавно да се спре.

##### ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ - Водно-електролитен баланс:

###### *Плазмена концентрация на натрия:*

Трябва да се определи преди началото на лечението, а след това през регулярни интервали. Всяко лечение с диуретик може да предизвика хипонатриемия, понякога със сериозни последици. Понижаването на плазмената концентрация на натрия в началото може да бъде асимптоматично и затова е важно регулярно проследяване. Това по-често се наблюдава при по-възрастни пациенти и при пациенти с цироза (виж Странични ефекти и Предозиране).

###### *Плазмена концентрация на калия:*

Излъчването на калия заедно с хипокалиемията е най-сериозният риск при терапия с тиазидни диуретици и техни аналози. Рискът от поява на хипокалиемия (< 3.5 mol/l) трябва да се предотвратява при високорискови групи пациенти, а именно при; възрастни, пациенти оставени без особени грижи и/или полипрагмазия, цироза с отоци и асцит, коронарна болест и сърдечна недостатъчност. Хипокалиемията повишава миокардната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от появата на аритмии. Рискови са и пациентите с удължен QT интервал, независимо дали е свързан с конгенитален или ятрогенен произход. Хипокалиемията (както и брадикардията) в такива случаи са предразполагащи фактори за настъпване на аритмии, особено на фаталните пристъпни аритмии. По-често проследяване на стойностите на серумния калий е необходимо при всички, посочени по-горе, случаи. Първото изследване на серумния калий следва да се извърши през първата седмица след началото на лечението. При установяване на хипокалиемия, тя следва да бъде коригирана.



*Плазмена концентрация на калция:*

Тиазидните диуретици могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат леко и преходно повишаване на серумния калций. Една хиперкалциемия може да се дължи на неразпознат преди това хиперпаратиреоидизъм. В такъв случай лечението трябва да се прекъсне преди изследването на паратиреоидната функция.

**- Кръвна захар:**

Проследяването на кръвната захар е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

**- Пикочна киселина:**

При хиперурикемични пациенти може да бъде повишен рискът от поява на подагрозни пристъпи и е необходимо определянето на дозата да бъде според плазменото ниво на пикочната киселина.

**- Бъбречна функция и диуретици:**

Тиазидните диуретици и техните аналози са изцяло ефективни само при нормална бъбречна функция или при минималното ѝ увреждане (стойности на серумния креатинин при възрастни под 25 mg/l, т.е. 220  $\mu\text{mol/l}$ ). При пациенти в напреднала възраст тези стойности на серумния креатинин трябва да бъдат оценени според възрастта, теглото и пола. Хиповолемията, появила се вторично в началото на терапията след загубата на вода и натрий вследствие на диуретика, предизвиква намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на серумните стойности на уреята и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не е от значение при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши една налична бъбречна недостатъчност.

**- Антихипертензивни комбинации:**

При комбиниране с други антихипертензивни средства дозата би следвало да се намали, поне в началото.

**- Спортисти:**

Вниманието към спортистите е насочено поради факта, че това лекарство съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

4.5. Лекарствени взаимодействия и взаимодействия от друг характер

**НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ комбинации с:**

**+ Литиеви препарати:**

Повишена плазмена концентрация на литий със симптоми на предозиране, както при безсолен хранителен режим (намаляване бъбречната екскреция на лития).

Но ако е наложително използването на диуретици, серумните нива на лития трябва стриктно да се проследяват и дозата да се коригира.



+ **Не-антиаритмични лекарствени средства, предизвикващи tosrades de pointes** (astemizole, bepridil, IV erythromycin, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfenadine, vincamine):

tosrades de pointes (хипокалиемия, брадикардия и предшествващ удължен QT интервал са предразполагащи фактори). В случаи на хипокалиемия да се използват средства, непредизвикващи tosrades de pointes.

Комбинации, изискващи предпазни мерки

+ **НСПВС (системни), високи дози салицилати:**

Остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация).

Да се рехидратира пациента; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението.

+ **Други съединения, предизвикващи хипокалиемия: amphotericine B (IV), глюко- и минералокортикоиди (системни), tetracosactide, стимулиращи лаксативни средства:**

Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Да се проследява серумния калий и при необходимост да се коригира. Особено внимание е необходимо при съпътстваща дигиталисова терапия. Да не се използват стимулиращи лаксативни средства.

+ **Baclofen:**

Повишава антихипертензивния ефект.

Да се рехидратира пациента; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението.

+ **Дигиталисови препарати:**

Хипокалиемията предразполага към поява на токсични дигиталисови ефекти.

Да се проследява серумния калий, ЕКГ и при необходимост да се преоцени терапията.

+ **Калий-запазващи диуретици (amiloride, spironolactone, triamterene):**

Такива рационални комбинации, подходящи при определени пациенти, не изключват възможността от появата на хипокалиемия, а също така и на хиперкалиемия особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет. Да се проследява серумния калий, ЕКГ и при необходимост да се преоцени терапията.

+ **Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (А.С.Е.):**

В началото на лечението с А.С.Е. инхибитор при наличие на хипонатриемия (особено при пациенти със стеноза на реналната артерия) съществува риск от внезапна хипотензия и/или остра бъбречна недостатъчност.

При хипертония, ако предшествващото лечение с диуретици е предизвикало хипонатриемия, е необходимо:

- или да се отмени диуретика 3 дни преди включването на А.С.Е. инхибитор, и при необходимост отново



хипокалиемичен диуретик;

- или да се назначат ниски начални дози на **А.С.Е. инхибитора** и дозировката да се увеличава само постепенно.

*При конгестивна сърдечна недостатъчност* да се започне терапия с много ниски дози **А.С.Е. инхибитор**, по възможност след редуциране на дозата на хипокалиемичния диуретик.

*При всички случаи* през първите седмици на лечението с **А.С.Е. инхибитор** да се проследява бъбречната функция (серумния креатинин).

+ **Антиаритмични средства, предизвикващи tosrades de pointes:**

**Клас Ia антиаритмични средства (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, bretylium, sotalol):**

tosrades de pointes (предразполагащи фактори са хипокалиемия, брадикардия и предшествуващ удължен QT интервал).

Прави се профилактика на хипокалиемията, при необходимост тя се коригира, проследява се QT интервала.

В случай на tosrades de pointes не се назначават антиаритмични средства (препоръчва се pacemaker).

+ **Metformine:**

Лактацидозата, дължаща се на метформин, може да е свързана с евентуална функционална бъбречна недостатъчност вследствие на употребата на диуретици и особено на бримкови диуретици. Противопоказано е използването на метформин при серумно ниво на креатинина над 15 mg/l (135 micromols/litre) при мъже и 12 mg/l (110 micromols/litre) при жени.

+ **Йод-съдържащи контрастни средства:**

В случаите на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от поява на остра бъбречна недостатъчност, особено при използване на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Необходима е рехидратация преди прилагане на йод-съдържащи средства.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

+ **Трициклични антидепресанти (група на имипрамина), невролептици:**

Потенцират антихипертензивния ефект и увеличават риска от ортостатична хипотензия (адитивен ефект).

+ **Калциеви соли:**

Риск от хиперкалциемия, свързан с понижената бъбречна екскреция на калций.

+ **Cyclosporin:**

Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорина, дори при отсъствие на повишено излъчване на



вода и натрий.

**+ Кортикостероиди, tetracosactide (системно):**

Намален антихипертензивен ефект (задръжка на вода и натрий вследствие на кортикостероидите).

**4.6. Бременност и лактационен период**

**Бременност**

Основно правило е да се избягва приемането на диуретици при бременност и никога не трябва да се използват за третиране на физиологичните отоци по време на бременността. Диуретиците могат да предизвикат фетоплацентарна исхемия с риск за фетална хипотрофия. Въпреки това диуретиците изпълняват важна роля в лечението на отоци от сърдечен, чернодробен и бъбречен произход при бременните жени.

**Кърмене**

Не се препоръчва кърмене по време на лечението (индапамид се екскретира с майчиното мляко).

**4.7. Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини**

TERTENSIF не влияе на бдителността, но понякога могат да настъпят различни реакции във връзка с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или ако се включи друг антихипертензивен препарат. Като резултат може да се наруши способността за шофиране или за работа с машини.

**4.8. Нежелани ефекти**

Повечето от клиничните странични ефекти и влиянието върху лабораторни тестове са дозо-зависими и могат да се редуцират чрез определяне на минималната ефективна доза.

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да предизвикат следните ефекти:

*По отношение на лабораторните показатели:*

- Излъчване на калий с хипокалиемия; това е особено важно при рисковите групи (виж Предпазни мерки). При клинични опити с индапамид в доза 2.5 mg е установено понижаване на серумния калий след 4 до 6-седмично лечение; при 25% от пациентите нивото на серумния калий беше < 3.4 mmol/l и при 10% от пациентите < 3.2 mmol/l. След 12-седмично лечение средното понижаване на серумната калиева концентрация беше 0.41 mmol/l.

- Хипонатриемия с придружаваща хиповолемия води до дехидратация и постурална хипотензия. Едновременната загуба на хлорни йони вторично води до появата на компенсаторна метаболитна алкалоза. Този ефект е слаб и се проявява рядко.

- Повишаване на серумните концентрации на пикочната киселина и глюкозата по време на лечението. Използването на такива диуретици при



пациенти, страдащи от подагра и диабет, трябва внимателно да се прецени (виж 5.1. Фармакодинамични свойства).

- **Много** по-рядко хематологични разстройства - тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, костномозъчна аплазия и хемолитична анемия.

- В много редки случаи хиперкалциемия.

***По отношение на клиничните показатели:***

- Чернодробна енцефалопатия може да се развие при увреждания на черния дроб (виж Противопоказания и Предупреждения).

- Реакции на свръхчувствителност, основно дерматологични, при пациенти, предразположени към алергични и астматични прояви.

- Макулопапуларен обрив, ригрига, възможно обостряне на наличен системен lupus erythematosus.

- Гадене, запек, световъртеж, астения, парестезии, главоболие, **сухота в устата** - наблюдават се рядко и обикновено отслабват с намаляване на дозата.

- В много редки случаи панкреатит.

**4.9. Предозиране**

Индапамид не показва токсичност в дози до 40 mg, т.е. **16** пъти по-големи от терапевтичната.

Преди всичко, симптомите на остро отравяне са свързани с нарушения на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично е възможно да се прояви гадене, повръщане, хипотензия, мускулни крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олигурия до анурия (дължаща се на хиповолемията).

Началните мерки, които трябва да се вземат включват бързо елиминиране на веществото (веществата) посредством стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от коригиране на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специални лечебни заведения.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

**АНТИХИПЕРТЕНЗИВЕН ДИУРЕТИК**

АТС: С 03 ВА 11

Индапамид е сулфонамиден диуретик, фармакологично близък тиазидните диуретици.

Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в проксималната част на



дисталния тубул. Той повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по-малка степен - екскрецията на калий и магнезий, при което повишава диурезата. Антихипертензивната му активност се проявява при дози, при които диуретичните му свойства са слаби. Освен това е показано, че антихипертензивната му активност се запазва при хипертоници без активна бъбречна функция.

Както при други диуретици, васкуларният механизъм на действие на индапамида включва:

- намаляване на контрактилитета на съдовата гладка мускулатура поради промяна на трансмембрания йонен обмен (специално на калция);
- стимулиране синтеза на простагландин PGE<sub>2</sub> и простаглицин PGI<sub>2</sub> (вазодилатор и инхибитор на тромбоцитната агрегация).

Подобно на други диуретици, той редуцира лявокамерната хипертрофия.

След кратки, средни и продължителни срокове на наблюдение на хипертоници, получаващи индапамид, е установено, че той:

- не променя липидния метаболизъм, т.е. триглицеридите, LDL-холестерола и HDL-холестерола;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, дори при диабетците с хипертония.

След определена доза терапевтичният ефект на тиазидните диуретици и техните аналози достига едно плато, докато нежеланите реакции продължават да се задълбочават. Ако лечението не е ефективно, не трябва да се прави опит да се повишава дозата.

## 5.2. Фармакокинетични данни

### - Резорбция

Бионаличността на индапамида е висока (93%).

Времето, необходимо за достигане на максималната плазмена концентрация (T<sub>max</sub>) варира от 1 до 2 часа след приемането на доза от 2.5 mg.

### - Разпределение

Свързването с плазмените протеини е повече от 75%.

Плазменият полу-живот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа).

Повторното приемане на индапамид увеличава steady state плазмената концентрация (платото) в сравнение с еднократния прием, но steady state платото остава стабилно във времето, което показва, че не настъпва кумулация.

### - Елиминиране

Бъбречната екскреция представлява 60 - 80% от тоталната екскреция. Тъй като индапамид се излъчва главно под формата на метаболити, процентът на непроменения продукт в урината е 5%.

- Бъбречна недостатъчност: фармакокинетичните параметри не променят.





5.3. Препклинични данни за безопасност

Най-високите дози, прилагани перорално на различни животински видове (40 до 8000 пъти терапевтичната доза) показаха засилване на салуретичните свойства на индапамид. Най-важните симптоми на интоксикация при остри опити за токсичност с индапамид, приложен венозно или интраперитонеално бяха свързани с фармакологичното действие на индапамид т. е. брадикарсия и периферна вазодилатация.

6. **ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

6.1. Несъвместимости

6.2. Срок на годност  
5 години.

6.2. Специални условия за съхранение  
Няма.

6.3. Вид на лекарствената опаковка  
Блистер (PVC/алуминий)

6.5. Инструкции за приложение

7. **СЪДЪРЖАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА ОПАКОВКА**  
30 таблетки в блистер (PVC/алуминий).

8. **ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ТЪРГОВСКАТА МАРКА**  
Les Laboratoires Servier  
22 rue Garnier  
92200 Nueilly sur Seine  
France

