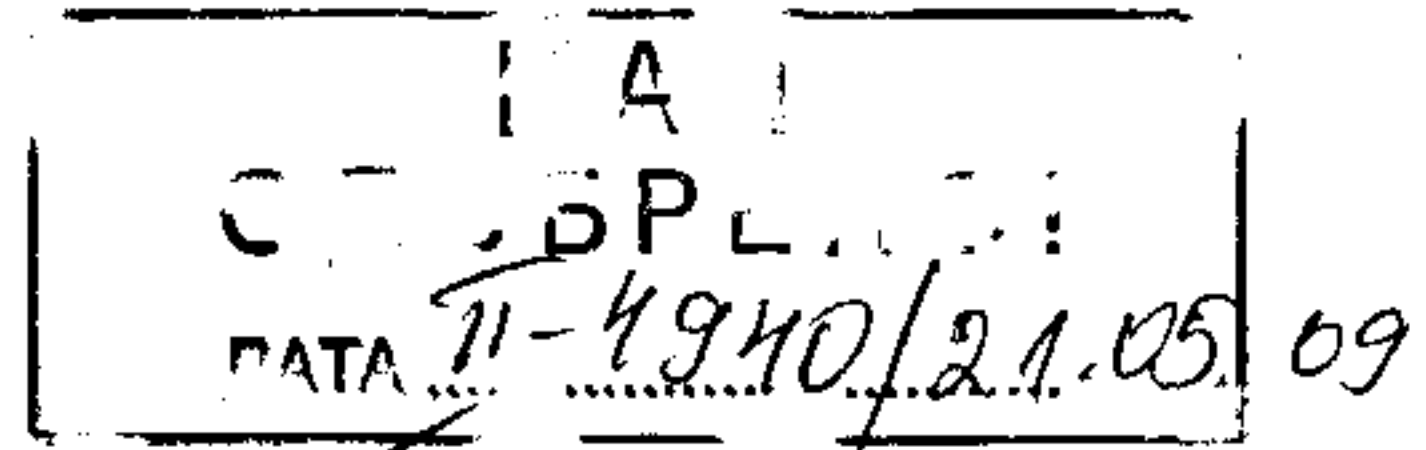


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕРАКСАНС 8 mg/2,5 mg, таблетки
TERAXANS 8 mg/2.5 mg, tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 6,676 mg периндоприл (*perindopril*), еквивалентно на 8 mg терт-бутиламиново периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество : лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бяла кръгла таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТЕРАКСАНС е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл и индапамид давани едновременно в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорална употреба

Една таблетка дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене.

Пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.4)

При пациенти в напреднала възраст серумният креатинин трябва да се оцени в зависимост от възрастта, телесното тегло и пола. Пациенти в напреднала възраст могат да бъдат лекувани, ако бъбречната функция е нормална и като се има предвид отговора на кръвното налягане.

Пациентие с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

При тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min) лечението е противопоказано.

Обичайното медицинско проследяване включва чест контрол на креатинина и калия.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

При тежка чернодробна недостатъчност лечението е противопоказано.

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност не е необходима промяна на дозата.

Деца и подрастващи

Не се препоръчва употребата на ТЕРАКСАНС при деца и подрастващи поради недостатъчни данни за ефикасността и поносимостта на периндоприл, самостоятелно или в комбинация, при деца и подрастващи.

4.3 Противопоказания



Свързани с периндоприл:

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг АСЕ инхибитор
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с прилагано лечение с АСЕ инхибитор
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток
- Вторият и третият триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6)

Свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към индапамид или друг сулфонамид
- Чернодробна енцефалопатия
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Хипокалиемия
- Основно правило е този лекарствен продукт да не се комбинира с неантиаритмични средства, предизвикващи torsades de pointes (вж. точка 4.5)
- Кърмене (вж. точка 4.6).

Свързани с ТЕРАКСАНС :

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества
- Тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min)

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, ТЕРАКСАНС не трябва да се използва при:

- Пациенти на диализа
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид:

Литиеви препарати:

Комбинацията от литиеви препарати и комбинацията на периндоприл с индапамид обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл:

Неутропения/агранулоцитоза:

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия се съобщава при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се среща рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително повишено внимание при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при съществуваща бъбречна недостатъчност. Някои от тези пациенти са развили сериозни инфекции, които в отделни случаи не са отговорили на интензивно антибиотично лечение. В случай на използване на периндоприл при такива пациенти се препоръчва периодично изследване на левкоцитите, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка проява на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура).

Свръхчувствителност/ангионевротичен оток:

Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се съобщава рядко при пациенти лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл. Той може да настъпи по всяко време в хода на лечението. В такива случаи лечението с периндоприл трябва да се прекрати незабавно и трябва да се назначи съответен контрол до настъпване на пълно обратно развитие на симптоматиката, преди освобождаване на пациента. В случаите, при които отокът засяга само лицето и устните, това състояние обичайно преминава без лечение, въпреки че има полза от антихистаминови средства за облекчаване на симптоматиката.



Ангионевротичният оток, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса с вероятност за обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи подходящо лечение, което включва подкожно приложение на адреналинов разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.

При пациенти от черната раса, получаващи АСЕ инхибитори, се съобщава за по-висока честота на ангионевротичен оток, отколкото при лица от бялата раса.

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток несвързан с АСЕ-инхибиторно лечение са с повишен риск от ангионевротичен оток по време на лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Чревен ангионевротичен оток се съобщава рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са се оплаквали от болка в корема (с или без гадене или повръщане), в някои случаи не е имало предшестваш лицев ангионевротичен оток, а нивата на С-1 естеразата са били нормални. Ангионевротичният оток е бил диагностициран чрез различни процедури, включително абдоминална СТ или ултразвук, или по време на операция, а оплакванията са преминали след спиране на АСЕ инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, оплакващи се от болка в корема.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация:

Има изолирани съобщения за пациенти получаващи продължителни, животозастрашаващи анафилактични реакции при употреба на АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили насекоми (пчели, оси). АСЕ инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание при алергични пациенти лекувани с десенсибилизация и да се избягват при провеждащите имунотерапия с отрови. Тези реакции обаче могат да се избегнат чрез временно спиране на АСЕ инхибитора за минимум 24 часа преди лечението при пациенти, нуждаещи се едновременно от АСЕ инхибитори и десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на LDL афереза:

Рядко пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL-афереза) с декстран сулфат са имали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на АСЕ-инхибиторната терапия преди началото на всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа:

Анафилактични реакции са съобщавани при пациенти, провеждащи диализа с високопропускливи (high-flux) мембрани (напр. AN 69®) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на различен вид диализни мембрани или различен клас антихипертензивни средства.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли:

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност и кърмене:

Не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори по време на бременност. Пациентките, които планират бременност трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с АСЕ инхибитор не се счита за крайно необходимо. Когато бременността е потвърдена, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Употребата на периндоприл по време на бременност не се препоръчва.

Свързани с индапамид:



При нарушена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят чернодробна енцефалопатия. В тези случаи приемането на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фотосенсибилизация:

Случаи на фотосенсибилизация се съобщават при прием на тиазидни диуретици и техните аналози (вж. точка 4.8). При настъпване на фотосенсибилизация по време на лечението се препоръчва спирането му. Когато повторното приложение на диуретика се счита за необходимо се препоръчва предпазване на откритите части на тялото от излагане на слънчева светлина и изкуствени ултравиолетови лъчи.

Предпазни мерки при употреба

Общи за периндоприл и индапамид:

Бъбречна недостатъчност:

При тежка и умерена бъбречна недостатъчност (кеатининов клирънс < 60 ml/min) лечението е противопоказано.

При някои пациенти с хипертония и без предшестващи прояви на бъбречни увреждания, при които бъбречните кръвни проби показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекъсне и по възможност да се възобнови с по-ниска доза или само с един от препаратите.

При такива пациенти медицинското наблюдение трябва да включва често контролиране на калия и креатинина в серума, две седмици след началото на лечението и след това по време на терапевтично стабилния период през два месеца. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при латентна бъбречна недостатъчност включително стеноза на реналните артерии.

Лекарственият продукт не се препоръчва при билатерална стеноза на реналните артерии или при единствен функциониращ бъбрек.

Хипотензия и загуба на вода и електролити:

При наличие на загуба на натрий съществува риск от внезапна хипотензия (особено при индивиди със стеноза на реналните артерии). Поради това е необходимо системно контролиране на клиничните симптоми на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят вследствие на интеркурентни диария или повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се контролират електролитите в серума.

Изразената хипотензия може да наложи приложение на интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотензия не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчни кръвен обем и кръвно налягане, лечението може да бъде възстановено с намалена доза или само с един от препаратите.

Серумен калий:

Комбинацията на периндоприл и индапамид не може да предотврати настъпването на хипокалиемия, особено при диабетици или при пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, съдържащи диуретик, редовно трябва да се контролира серумното ниво на калия.

Помощни вещества:

ТЕРАКСАНС не трябва да се прилага при пациенти с редките наследствени синдроми галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lарр или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Свързани с периндоприл:

Кашлица:

При употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. Ако въпреки това се



предпочита предписването на АСЕ инхибитор, продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преоценява.

Деца и подрастващи:

Ефикасността и поносимостта на периндоприл при самостоятелното му или комбинирано прилагане при деца и подрастващи не са проучени.

Риск от артериална хипотензия и/или бъбречна недостатъчност (в случаите на сърдечна недостатъчност, загуба на вода и електролити и т.н.):

Значително стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон се наблюдава, особено по време на голяма загуба на вода и електролити (стриктна безсолна диета или продължителна диуретична терапия), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случаи на стеноза на реналните артерии, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит. Следователно блокирането на тази система може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарствения продукт и през първите две седмици на лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на серумния креатинин, което говори за функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това настъпва остро, но рядко и по различно време на лечението. При такива случаи лечението трябва да започва с по-ниски дози, които постепенно да се увеличават.

Пациенти в напреднала възраст:

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и серумния калий. Началната доза в последствие трябва да се адаптира според промяната на кръвното налягане, особено в случаите на загуба на вода и електролити, с цел да се избегне появата на внезапна хипотензия.

Пациенти с установена атеросклероза:

Риск от хипотензия съществува при всички пациенти, но особено внимание трябва да се отделя на пациенти с исхемична болест на сърцето или циркулаторна недостатъчност на мозъка. При такива случаи лечението следва да започне с ниска доза.

Реноваскуларна хипертензия:

Лечението на реноваскуларната хипертензия се състои в реваascularизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да бъдат полезни при пациенти с реноваскуларна хипертензия, които очакват хирургична корекция, а също тогава, когато такава намеса не е възможна.

Лечението с ТЕРАКСАНС не е подходящо при пациенти с установена или подозирана стеноза на реналните артерии, тъй като лечението трябва да се започне в болнични условия в доза по-ниска от съдържащата се в ТЕРАКСАНС.

Други рискови популации:

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) или при пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени стойности на серумния калий) не е подходящо лечение с ТЕРАКСАНС, тъй като то трябва да започне под медицински контрол с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери при пациенти с хипертония и коронарна недостатъчност не трябва да се спира : АСЕ инхибиторът трябва да се добави към бета-блокера.

Диабетици:

Гликемията трябва да се контролира строго при диабетици, провеждащи лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, особено през първия месец на лечението с АСЕ инхибитор.

Етнически разлики:

Както при всички инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл е значително по-неефективен за понижаване на кръвното налягане при черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния сред чернокожи хипертонични

Хирургия / анестезия:



Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да причинят хипотензия в случаите на анестезия, особено когато приложеният анестетик притежава хипотензивни свойства.

По тази причина се препоръчва лечението с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с удължено действие, като например периндоприл, да бъде спряно, ако е възможно, един ден преди операцията.

Аортна или митрална стеноза / хипертрофична кардиомиопатия:

АСЕ трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера.

Чернодробна недостатъчност:

Рядко АСЕ инхибиторите са свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора и да бъдат поставени под съответен медицински контрол (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия:

Повишаване на серумния калий се наблюдава при някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни усложнения, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарствени средства свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се приема за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Свързани с индапамид:

Водно-електролитен баланс:

Серумен натрий:

Трябва да бъде изследван преди началото на лечението, а след това редовно. Всяко диуретично лечение може да причини понижаване на серумния натрий, което може да има сериозни последици. Понижаването на серумния натрий може да бъде първоначално безсимптомно и затова е наложително редовно изследване. Изследването трябва да бъде по-често при напреднала възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

Серумен калий:

Загубата на калий с хипокалиемия представлява основен риск при тиазидните диуретици и техните аналози. Рискът от настъпване на хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотвратява при някои високорискови популации, като лица в напреднала възраст и/или с недोхранване, независимо дали приемат или не повече лекарствени средства, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност.

В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

С повишен риск са и лица с удължен QT интервал, независимо дали той е с вроден или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, действа като фактор благоприятстващ настъпването на тежки ритъмни нарушения, особено torsades de pointes, които могат да бъдат фатални.

Във всички случаи е необходимо по-често изследване на серумния калий. Първото изследване на серумния калий трябва да бъде през първата седмица след започване на лечението.



При установяване на нисък калий е необходима корекция.

Серумен калций:

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмената концентрация на калция. Значителното повишение на серумния калций може да се дължи на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В този случай лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна захар:

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

Пикочна киселина:

При пациенти с хиперурикемия може да се повиши рискът от подагрозни пристъпи.

Бъбречна функция и диуретици:

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само при нормална бъбречна функция или при минималното ѝ увреждане (серумен креатинин приблизително под 25 mg/l, т.е. 220 μmol/l за възрастни).

При пациенти в напреднала възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат оценявани според възрастта, телесното тегло и пола по формулата на Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{серумен креатинин},$$

където:

- възрастта се представя в години,
- телесното тегло – в kg,
- серумният креатинин – в micromol/l.

Тази формула е подходяща за мъже в напреднала възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на резултата по 0,85.

Хиповолемията, появила се в резултат на загуба на вода и натрий в началото на диуретичната терапия, предизвиква намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на серумните стойности на креатинина и уреята. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши една налична бъбречна недостатъчност.

Спортисти:

Спортистите трябва да знаят, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Общи за периндоприл и индапамид:

Комбинации, които не се препоръчват:

Литиеви препарати : Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсични реакции при едновременно приложение на литиеви препарати и АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да повиши серумния литий и да повиши риска от литиева интоксикация при приемането на АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литиеви препарати не се препоръчва, но ако се наложи комбиниране, трябва да се проведе внимателно контролиране на серумния литий (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи специално внимание:

- Баклофен: Повишаване на антихипертензивния ефект. Необходимо е контролиране на артериалното налягане и бъбречната функция, а при нужда и адаптиране на дозата на антихипертензивното средство.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (включително високи дози на ацетилсалицилова киселина): когато АСЕ инхибитори се приемат едновременно с нестероидни



противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. Ацетилсалицилова киселина в дози за лечение на възпаления, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да се намали антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция включително и възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий особено при пациенти с предшестваща слаба бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да са добре хидратирани като следва да се проследи бъбречната функция след започване на едновременното лечение, както и периодично след това.

Комбинации, изискващи внимание:

- Имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невролептици: Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотензия (адитивен ефект).
- Кортикостероиди, тетракозактид: Намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на сол и вода, дължаща се на кортикостероидите).
- други антихипертензивни средства : Употребата на други антихипертензивни лекарствени продукти заедно с периндоприл/индапамид би могла да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане.

Свързани с периндоприл:

Комбинации, които не се препоръчват:

- Калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинация), калий (соли): АСЕ инхибиторите намаляват предизвиканата от диуретици загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на готварската сол могат да доведат до значително увеличаване на серумния калий (потенциално летално). Ако едновременната употреба е показана поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий и с ЕКГ.

Комбинации, изискващи специално внимание:

- Антидиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамиди): описани са за каптоприл и еналаприл.
Употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим може да увеличи хипогликемичния ефект при диабетици получаващи лечение с инсулин или хипогликемични сулфонамиди. Хипогликемичните реакции са много редки (подобряване на глюкозния толеранс, което води до намаляване на инсулиновите нужди).

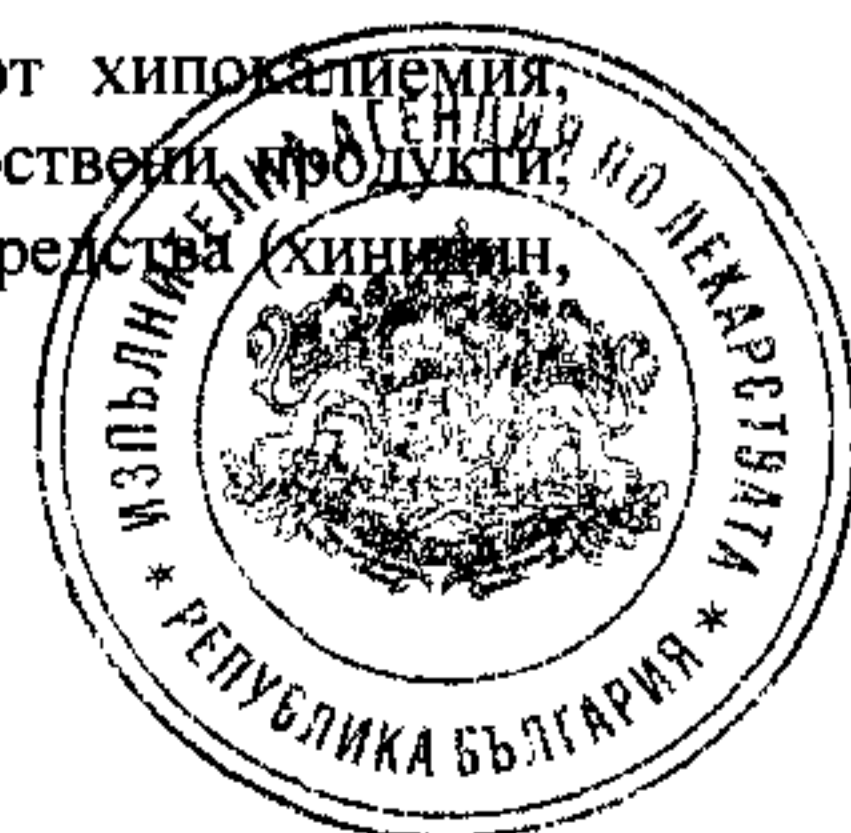
Комбинации, изискващи внимание:

- Алопуринол, цитостатици или имunosупресивни средства, системни кортикостероиди или прокаинамид: Едновременното прилагане с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.
- Анестетици: АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици.
- Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): предварителното лечение с високи дози диуретици може да доведе до загуба на обем и до риск от хипотензия при започване на терапия с периндоприл.
- Златни препарати : Има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотензия) при пациенти провеждащи терапия с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и едновременно АСЕ-инхибиторно лечение, включително с периндоприл.

Свързани с индапамид:

Комбинации, изискващи специално внимание:

- Лекарствени средства предизвикващи torsades de pointes : Поради риска от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с лекарствени продукти, които предизвикват torsades de pointes, като например клас IA антиаритмични средства (хининин,



хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); някои невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (пимозид); други субстанции, като например бепридил, цизаприд, дифеманил, IV еритромицин, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, IV винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Да се предотвратява хипокалиемията, ако е необходимо да се коригира : контролиране на QT интервал.

- Лекарствени средства понижавачи серумния калий : амфотерицин В (за i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи перисталтиката лаксативни средства: повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Да се контролира серумния калий и ако е необходимо да се коригира; особено внимание е необходимо в случай на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативни средства.
- Сърдечни гликозиди: хипокалиемията благоприятства токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Трябва да се контролират серумния калий и ЕКГ, а при нужда трябва да бъде направена преоценка на лечението.

Комбинации, изискващи внимание:

- Метформин: Риск от лактатна ацидоза предизвикана от метформин, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с диуретици и особено с бримкови диуретици. Да не се използва метформин, ако серумният креатинин надвишава 15 mg/l (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) за жени.
- Йод-съдържащи контрастни средства: в случай на дехидратация предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на йод-съдържащото контрастно вещество.
- Калций (соли): риск от повишаване на серумния калций, поради намалена елиминация на калций с урината.
- Циклоспорин: риск от повишаване на серумния креатинин без промяна на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и вода.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност :

Свързани с периндоприл:

Не се препоръчва употребата на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността (вж.4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенен ефект като резултат от експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни: все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с ACE инхибитор не се счита за крайно необходимо. Когато бременността е потвърдена, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на лечение с ACE инхибитори по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при човека (намаляване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на ACE инхибитор се случи от втория триместър от бременността, се препоръчва ултразвуково проследяване на бъбречната функция и черепа.



Новородените, чийто майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Продължителната тиазидна експозиция през третия триместър на бременността може да намали плазмения обем на майчиния организъм, както и утеро-плацентарния кръвоток, което може да причини фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа. Нещо повече, има редки съобщения за хипогликемия и тромбоцитопения на новородените след експозиция близо до термина.

Кърмене :

ТЕРАКСАНС е противопоказан при кърмене.

Употребата на периндоприл не се препоръчва по време на кърмене.

Индапамид се екскретира с кърмата. Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижаване или дори спиране на отделянето на кърма. Може да се появи свръхчувствителност към сулфонамидни производни, хипокалиемия и ядрена жълтеница.

Тъй като и с двете лекарствени средства могат да настъпят сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачета, трябва да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се спре лечението, като се вземе предвид значението на тази терапия за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Свързани с периндоприл, индапамид и ТЕРАКСАНС:

Нито двете активни вещества, нито ТЕРАКСАНС повлияват състоянието на бдителност, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции свързани с ниско кръвно налягане, особено при започване на лечението или в комбинация с други антихипертензивни средства.

В резултат на това може да се наруши способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Прилагането на периндоприл инхибира оста ренин-ангиотензин-алдостерон и води до тенденция към намаляване на калиевата загуба причинена от индапамид. 6 процента от пациентите на лечение с ТЕРАКСАНС получават хипокалиемия (серумен калий < 3.4 mmol/l).

Следните нежелани лекарствени реакции биха могли да се наблюдават по време на лечение и са подредени според честотата си по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, \leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); редки ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки:

- Тромбоцитопения, левкопения/неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.
- Анемия (вж. точка 4.4) се съобщава при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим при специфични обстоятелства (пациенти с бъбречна трансплантация, пациенти провеждащи хемодиализа).

Психични нарушения:

Нечести: нарушения на настроението или съня.

Нарушения на нервната система:

Чести: Парестезии, главоболие, замаяване, виене на свят.

Много редки : Обърканост.

Нарушения на очите:



Чести: Нарушено зрение.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: Шум в ушите.

Съдови нарушения:

Чести: Хипотензия, ортостотична или не (вж. точка 4.4).

Сърдечни нарушения:

Много редки: Аритмии, вкл. брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене, ангина пекторис и миокарден инфаркт, вероятно в следствие на крайна хипотензия при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести:

- При употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. Диспнея.

Нечести: Бронхоспазъм.

Много редки: Еозинофилна пневмония, ринит.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Запек, сухота в устата, гадене, повръщане, болки в корема, нарушения на вкуса, диспепсия, диария.

Много редки: Панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: Хепатит, цитостатичен или холестатичен (вж. точка 4.4).

Неизвестно: В случай на чернодробна недостатъчност съществува риск от настъпване на чернодробна енцефалопатия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив, пруритус, макуло-папулозен обрив.

Нечести:

- Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (вж. точка 4.4).
- Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични при лица предразположени към алергични и астматични реакции.
- Пурпура.

Възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус.

Много редки: еритема мултиформе, токсична епидермична некролиза, синдром на Steven Johnson. Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: Мускулни крампи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: Бъбречна недостатъчност.

Много редки: Остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: Импотенция.



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: Астения.

Нечести: Потене.

Изследвания:

- Загуба на калий с особено сериозно намаляване на серумния калий при някои рискови популации (вж. точка 4.4).
- Понижаване на серумния натрий с хиповолемия, предизвикваща дехидратация и ортостатична хипотензия.
- Повишаване на пикочната киселина и кръвната захар по време на лечението.
- Леко, обратимо след спиране на лечението повишаване на уреята и серумния креатинин. Това повишаване е по-често в случаите на стеноза на бъбречните артерии, артериална хипотония лекувана с диуретици, бъбречна недостатъчност.
- Повишаване на серумния калий, обикновено преходно.

Редки: Повишен серумен калций.

4.9 Предозиране

Най-характерната нежелана реакция в случай на предозиране е хипотензията, понякога свързана с гадене, повръщане, крампи, замаяване, сънливост, обърканост, олигурия, която може да прерасне в анурия (дължаща се на хиповолемията). Може да настъпят нарушения на водно-солевия баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Началните мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на поетите вещества със стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

При значителна хипотензия пациентът се поставя легнал по гръб с ниско положение на главата. Ако е необходимо, може да се приложи интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод на увеличаване на циркулиращия обем.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, е диализируем (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, АТС код: C09BA04

ТЕРАКСАНС е комбинация от терт-бутиламинова сол на периндоприл, един инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, и индапамид, един хлорсулфамоилен диуретик. Неговите фармакологични свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно и допълнително от тези, дължащи се на адитивния синергизъм в резултат на комбинирането на двата препарата.

Фармакологични механизми на действие

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща (конвертира) ангиотензин I в ангиотензин II (вазоконстриктор); допълнително ензимът стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора и стимулира разграждането на брадикинин (вазодилатор) до неактивни хептапептиди.

Това води до следния резултат:

- намаляване на алдостероновата секреция,
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостеронът не може да осъществява отрицателната обратна връзка,



- намаляване на тоталното периферно съдово съпротивление, преимуществено в областта на съдовете, кръвоснабдяващи мускулите и бъбреците, без поява на придружаваща ретенция на сол и вода или рефлекторна тахикардия при продължително лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с ниска или нормална ренинова концентрация.

Периндоприл оказва своето действие чрез активния си метаболит периндоприлат. Другите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява работата на сърцето :

- чрез вазодилатиращия си ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините : намаляване на преднатоварването;
- чрез намаляване на общото периферно съдово съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намаляване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на ударния обем на сърцето и подобряване на сърдечния индекс,
- увеличаване на регионалния кръвоток в мускулите.

Подобряват се и резултатите от работната проба.

Свързани с индапамид:

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично близък до тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Това повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по-малка степен –екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

Характеристика на антихипертензивното действие

Свързана с ТЕРАКСАНС:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, ТЕРАКСАНС упражнява дозо-зависим антихипертензивен ефект по отношение на диастоличното и систоличното артериално налягане при легнало или изправено положение на тялото.

PICHEL, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с активна контрола оценява с ехокардиография ефекта на комбинацията периндоприл/индапамид върху ЛКХ спрямо монотерапията с еналаприл.

В PICHEL хипертоници с ЛКХ (определена като индекс на левокамерната мускулна маса (LVMI) > 120 g/m² за мъже и > 100 g/m² за жени) са били рандомизирани да получават или периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg, или еналаприл 10 mg веднъж дневно за срок от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контролирането на кръвното налягане до периндоприл 8 mg и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл 2mg/индапамид 0,625mg (срещу 20% с еналаприл 10mg).

В края на проучването LVMI е бил сигнификантно по-малък в групата с периндоприл/индапамид (-10,1 g/m²), отколкото в групата с еналаприл (-1,1 g/m²) сред популацията включваща всички рандомизирани пациенти. Междугруповата разлика в промяната на LVMI е -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

По-добър ефект върху LVMI е постигнат с доза периндоприл 8 mg/индапамид 2,5 mg.

По отношение на кръвното налягане, изчислената средна стойност на междугруповата разлика сред рандомизираната популация е, съответно, -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) за систоличното и -2,3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) за диастоличното кръвно налягане, в полза на групата с периндоприл/индапамид.



Свързана с периндоприл:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония, лека до умерена или тежка. Намаляване на систоличното и диастоличното артериално налягане се наблюдава при легнало и седящо положение на тялото.

Антихипертензивното действие след еднократен прием достига максимума си след 4 до 6 часа и се запазва над 24 часа.

Съществува висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим към 24-ия час, приблизително 80%.

При пациенти с терапевтичен отговор нормализиране на кръвното налягане настъпва за един месец и се запазва без признаци за тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до ефект на отнемане върху хипертонията.

Периндоприл има вазодилатативни свойства и възстановява еластичността на големите артерии, коригира хистоморфометричните промени в резистивните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия.

При необходимост, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик понижава риска от хипокалиемия, свързан с диуретичната монотерапия.

Свързана с индапамид:

Индапамид, като монотерапия, има антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичните ефекти са минимални.

Неговото антихипертензивно действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайанс и на намаляването на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Когато една конкретна доза на тиазидните диуретици или техните аналози бъде превишена, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите ефекти продължават да се увеличават.

Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Освен това, доказано е, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония индапамид :

- не оказва ефект върху липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерол и HDL-холестерол,
- не оказва ефект върху въглехидратния метаболизъм, включително и при хипертоници с диабет.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с ТЕРАКСАНС:

Едновременното въвеждане на периндоприл и индапамид не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение с отделното им въвеждане.

Свързани с периндоприл:

След перорално въвеждане абсорбцията на периндоприл е бърза и пиковата концентрация се достига за 1 час. Плазменният полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е лекарствен предшественик. Двадесет и седем процента от въведената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния метаболит периндоприлат, периндоприл дава пет метаболита, всичките неактивни.

Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Тъй като приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, а оттам и бионаличността, терт-бутиламинов периндоприлова сол трябва да се приема перорално веднъж дневно, сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна зависимост между въведената доза периндоприл и плазмената експозиция. Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но показва зависимост от концентрацията.



Периндоприлат се елиминира с урината, а окончателният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до равновесно състояние средно след 4 дни.

Елиминацията на периндоприлат е намалена при напреднала възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. При бъбречна недостатъчност е желателна адаптация на дозата, в зависимост от степента на нарушението (креатининовия клирънс).

Клирънсът на периндоприлат при диализа е равен на 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходното вещество се намалява наполовина. Количеството на образувания периндоприлат, обаче, не намалява и затова не е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Индапамид се резорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

Пиковата плазмена концентрация при хора се достига приблизително един час след перорално въвеждане на препарата. Свързването с плазмените протеини е 79 %.

Времето на полу-елиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа) Многократното въвеждане не води до кумулация. Екскрецията е главно с урината (70 % от дозата) и фекалиите (22 %) под формата на неактивни метаболити.

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Комбинацията периндоприл/индапамид притежава малко по-висока токсичност в сравнение с тази на нейните компоненти. При плъхове не се наблюдава потенциране на бъбречните прояви.

Комбинацията, обаче, предизвиква гастро-интестинална токсичност при кучета, а токсичните ефекти върху майчиния организъм са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Въпреки това, тези нежелани ефекти се наблюдават при дози, в сравнение с които използваните терапевтични дози се намират в обсега на сигурно безопасните.

Свързани с периндоприл:

В проучвания за хронична перорална токсичност (плъхове и маймуни) прицелен орган е бъбрекът, който показва обратими промени.

В проучвания проведени *in vitro* или *in vivo* не се наблюдават мутагенни ефекти.

Проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци на ембрионална токсичност или тератогенен ефект. Все пак, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас, предизвикват нежелани ефекти върху късните етапи на развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдават се ренални лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност.

В дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не се наблюдават карциногенни ефекти.

Свързани с индапамид:

Най-високите дози въведени перорално при различни видове животни (40 до 8000 пъти по-големи от терапевтичната доза) показват засилване на диуретичните ефекти на индапамид. Главните симптоми на отравяне в проучвания за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално въведен индапамид са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените изпитвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (E470B)



Силициев диоксид, хидрофобен колоиден
Микрокристална целулоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки (PVC/алуминий) 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 или 500 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine – Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 12.2008г

