

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

1. **НАИМЕНОВАНИЕ**
ТЕРТЕНСИФ SR
TERTENSIF SR

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Indapamide.....1.500 мг

За една филмирана таблетка

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки с удължено освобождаване.
Бели, кръгли, филмирани таблетки.

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1. Терапевтични индикации

Есенциална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Една таблетка на 24 часа, за предпочитане сутрин, да се приема цяла, без да се сдъвква.

При по-високи дози антихипертензивното действие на индапамид не се засилва, но се повишава салуретичния ефект.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към сулфонамиди.
- Тежка бъбречна недостатъчност.
- Чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция
- Хипокалемия

4.4. Предупреждения и специални предпазни мерки

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

В случаите на нарушена чернодробна функция, тиазид-сродните диуретици могат да предизвикат чернодробна енцефалопатия. В подобни случаи приложението на диуретика трябва да се спре незабавно.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

- + **Воден и електролитен баланс :**
 - *Плазмен натрий :*

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № К - 11530/05-10-05г.

621/13.09.05

Melis



Той трябва да бъде измерен преди започването на лечението и на равни интервали по време на лечението. Всяко лечение с диуретици може да доведе до хипонатремия, понякога с много сериозни последици. Понижението на плазмения натрий може да бъде отначало асимптоматично, ето защо редовното му определяне е съществено и даже трябва да бъде по-често при възрастните и болните от цироза пациенти (Виж Нежелани лекарствени реакции и Предозиране).

- **Плазмен калий :**

Загубата на калий с хипокалемия е главният риск от използването на тиазидни и сродните диуретици. Рискът от настъпването на хипокалемия (< 3.4 mmol/l) трябва да бъде предотвратен при хора с висок риск, например хората в напреднала възраст, недохранените и / или третирани с много лекарства, пациентите с цироза, които имат едем и асцит, пациентите с коронарна болест и сърдечна недостатъчност. При тази ситуация, хипокалемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Индивиди с удължен QT интервал са също рискови, независимо дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалемията, така както и брадикардията тогава е предразполагащ фактор за настъпването на тежки аритмии, специално потенциално фаталните torsades de pointes. Във всички отбелязани по-горе случаи се изисква по-редовно определяне на калия в плазмата. Първото определяне на плазмения калий трябва да се извърши една седмица след началото на лечението.

Установената хипокалемия трябва да се корегира.

- + **Плазмен калций :**

Тиазидните и сродните диуретици могат да понижат екскрецията на калция с урината и да предизвикат леко и транзиторно повишение на плазмения калций. Откритата хиперкалцемиа може да се дължи на предхождащ неустановен хиперпаратиреоидизъм. Лечението трябва да бъде преустановено преди изследването на паратиреоидната функция.

- + **Кръвна глюкоза :**

Наблюдението на кръвната глюкоза е важно при диабетиците, особено при наличието на хипокалемия.

- + **Пикочна киселина :**

Може да се увеличи тенденцията към пристъпи от подагра при хиперурикемични пациенти.



+ **Бъбречна функция и диуретици :**

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена (плазмен креатинин под 25 mg/l, тоест 220 μmol/l при възрастни). При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценяван в зависимост от възрастта, теглото и пола.

Хиповолемията, която е вторична поради загубата на вода и натрий, индуцирани от диуретика в началото на лечението предизвиква намаление на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази транзиторна бъбречна недостатъчност няма последствия при индивиди с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

+ **Спортисти :**

Трябва да се обърне внимание на спортистите, че този препарат съдържа активна съставка, която може да даде положителна реакция в допинг теста.

4.5. Лекарствени и други видове взаимодействия

КОМБИНАЦИИ, КОИТО НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ

+ **Литий :**

Повишено ниво на плазмен литий с признаци на предозиране, както при безсолна диета (намалена екскреция на литий). Ако обаче е необходима употребата на диуретици, трябва да се провежда внимателно наблюдение на нивото на плазмения литий, както и уточняване на дозировката.

КОМБИНАЦИИ, КОИТО ИЗИСКВАТ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Лекарствени средства, причиняващи **Torsades de pontes**

- група Ia антиаритмични агенти (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- група III антиаритмични агенти (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide),

- някои антипсихотични средства:

phenothiazines (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),

benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride)

butyrophenones (droperidol, haloperidol)

- други: bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV.

Повишен риск от вентрикуларни аритмии, особено torsades de pontes (хипокалемията е рисков фактор)

Мониториране на хипокалемията и корекция, ако е необходимо, преди прилагането на тази комбинация. Клинично, плазмено-електролитно и ЕКГ мониториране.



Да се използват вещества, които нямат недостатъка да предизвикват torsades de pointes при наличието на хипокалемия.

- + **Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително COX-2 селективни инхибитори, салицилати във високи дози (3g/ден):**

Възможно намаление на антихипертензивния ефект на индапамида. Риск от остра бъбречна недостатъчност при обезводнени пациенти (намалена гломерулна филтрация). Да се хидратира пациента; да се наблюдава бъбречната функция в началото на лечението.

- + **Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) :**

Риск от внезапна хипотензия и/или остра бъбречна недостатъчност, когато започне лечението с инхибитора на конвертиращия ензим при наличието на предварително съществуваща загуба на натрий (специално при индивиди със стеноза на бъбречната артерия).

При хипертония, когато предварителното лечение с диуретици може да доведе до загубата на натрий, е необходимо :

- или да се спре диуретика 3 дни преди започването на лечението с инхибитора на ангиотензин-конвертиращия ензим, или ако е необходимо да се започне отново хипокалемичния диуретик ;
- или да се дадат ниски начални дози на ACE инхибитора, като се повишават постепенно.

При конгестивна сърдечна недостатъчност, да се започне с много ниска доза на ACE инхибитора, при възможност след редуцията на дозата на комбинирания хипокалемичен диуретик.

Във всички случаи, да се наблюдава бъбречната функция (плазмения креатинин) по време на първите седмици на лечението с инхибитора на ACE.

- + **Други препарати, предизвикващи хипокалемия : amphotericin B (IV), глюко и минералкортикоиди (системни) tetracosactide, стимулиращи лаксативи :**

Увеличен риск от хипокалемия (адитивен ефект).

Изисква се наблюдение на плазмения калий и да се коригира при необходимост. Трябва да се има предвид при успоредно дигиталисово лечение. Да се използват нестимулиращи лаксативи.



- + **Baclofen :**
Повишава антихипертензивния ефект.
Да се хидратира пациента ; да се наблюдава бъбречната функция при започването на лечението.
- + **Дигиталисови препарати :**
Хипокалемията предразполага към токсичните ефекти на дигиталиса.
Да се наблюдава плазмения калий, ЕКГ и, ако е необходимо да се преразгледа лечението.

КОМБИНАЦИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ВЗЕМАТ ПОД ВНИМАНИЕ

- + **Калий съхраняващи диуретици (amiloride, spironolactone, triamterene) :**
Подобни рационални комбинации, полезни при някои пациенти, не отстраняват възможността от хипокалемия или от хиперкалемия, особено при пациенти с диабет или бъбречна недостатъчност. Да се наблюдава плазмения калий, ЕКГ и при необходимост да се преразгледа лечението.
- + **Метформин :**
Лактацидоза, причинена от метформина, дължаща се на възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с диуретиците и по-специално бримковите диуретици. Да не се използва метформин, когато плазменият креатинин превишава 15 мг/л (135 micromols / l) при мъже и 12 мг/л (110 micromols / l) при жени
- + **Йодирани контрастни вещества :**

При наличието на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват големи дози от йодирани контрастни средства.

Необходима е рехидратация преди въвеждането на йодирани препарати.
- + **Имипрамин-подобни антидепресанти (трициклични), невролептици :**

Антихипертензивният ефект и рискът от ортостатична хипотензия се увеличава (адитивен ефект).



+ **Калциеви соли :**

Рискът от хиперкалцемия се увеличава поради намаленото елиминиране на калция с урината.

+ **Циклоспорин, tacrolimus :**

Рискът от повишен плазмен креатинин без каквито и да са промени в циркулиращите нива на циклоспорина, даже, когато липсват промени във вода/натрий.

+ **Кортикостероиди, тетракозактид (системен) :**

Понижен антихиртензивен ефект (вода/натрий задържане поради кортикостероидите).

4.6. Бременност и кърмене

- **Бременност**

Като общо правило, въвеждането на диуретици трябва да се избягва при бременни жени и никога не трябва да се използват при физиологичната едема на бременността. Диуретиците могат да причинят фетоплацентарна исхемия с риск от необратимо увреждане на растежа на плода.

- **Кърмене**

Кърменето не е препоръчително (Индапамид се екскретира чрез майчината кърма).

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид не променя бдителността, но реакции свързани с понижението на кръвното налягане могат да се очакват в отделни случаи, по специално при започването на лечението или когато се прибави друг антихипертензивен препарат. В резултат способността за управление на превозните средства или да се оперира с машините може да бъде нарушена.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Голямата част от нежеланите лекарствени реакции, отнасящи се до клиничните или лабораторните параметри са зависими от дозата.

Тиазид-сродните диуретици, включително индапамид, могат да причинят :
Нарушения в кръвоносната и лимфната система:

Много рядко: тромбцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.



Нарушения на нервната система:

Рядко: световъртеж, уморяемост, главоболие, парестезии.

Кардиологични нарушения:

Много рядко: аритмия, хипотензия

Гастроинтестинални нарушения:

Гадене, запек, сухота в устата.

Много рядко: панкреатит.

Чернодробно-жлъчни нарушения:

При наличието на чернодробна недостатъчност е възможна чернодробна енцефалопатия (виж Противопоказания и специални предупреждения).

Много рядко: абнормална чернодробна функция.

Кожни и подкожни нарушения:

- Хиперсензитивни реакции, предимно дерматологични, (обичайни: макулопапуларни обриви; необичайни: пурпура) при индивиди, които са предразположени към алергични и астматични появи.
- Възможно влошаване на предварително съществуващ остър дисеминиран lupus erythematosus

Лабораторните параметри:

По време на клинични изпитания, хипокалемия (плазмен калий < 3.4 mmol/l) е наблюдавана при 10 % от пациентите и < 3,2 mmol/l при 4 % от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмици лечение средният спад на плазмения калий е бил 0.23 mmol/l.

- Загубата на калий с хипокалемия, особено сериозна за някои хора с висок риск (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- Хипонатремия с хиповолевемия, която е причина за дехидратацията и ортостатична хипотензия. Успоредната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза : честотата и степента на този ефект са слаби.
- Повишение на плазмената пикочна киселина и кръвната глюкоза по време на лечението : трябва да се прецени много внимателно доколко тези диуретици са подходящи при пациенти с подагра и диабет.
- Много рядко - хиперкалцемия .

4.9. Предозиране

Индапамид няма токсичност до 40 мг, тоест 27 пъти повече от терапевтичната доза.



Симптомите на остро отравяне са под формата преди всичко на смущения във водно-електролитния баланс (хипонатремия, хипокалемия). Клинично, има възможност от появата на гадене, повръщане, хипотензия, крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олигурия, възможно достигащи до анурия (чрез хиповолемиа).

Началните мерки включват бързото елиминиране на поетата субстанция чрез стомашна промивка и/или въвеждането на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормален в специализирано заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства АНТИХИПЕРТЕНЗИВЕН ДИУРЕТИК АТС: С 03 ВА 11

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично свързан с тиазидните диуретици, които действат чрез подтискане на реабсорбцията на натрия в проксималната част на дисталния тубул. Той повишава уринарната екскреция на натрий и хлориди и в по-малка степен – екскрецията на калий и магнезий, като по този начин увеличава отделянето на урина и осъществява антихипертензивно действие.

При проучванията от фаза II и III с използването на монотерапия се е проявил антихипертензивния ефект, който е продължил 24 часа. Това се е проявявало при дози, които са със слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на комплайнса на артериите и намаление на артериоларната и периферната резистентност.

Той намалява лявовентрикулната хипертрофия.

Терапевтичният ефект на тиазидните и сродните диуретици над определена доза придобива формата на плато, докато нежеланите лекарствени ефекти продължават да се повишават. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението е неефективно.

Установено е също, че в краткосрочно, средносрочно и продължително лечение на пациенти с хипертензия индапамидът :

- не повлиява липидния метаболизъм : триглицериди, холестерол с ниска плътност и холестерол с висока плътност ;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, даже при пациенти с диабет и хипертензия.



5.2. Фармакокинетични свойства

Тертенсиф SR се предлага в доза за удължено освобождаване, основана на матрична система, в която активната съставка е дисперсирана в носител, който подпомага забавеното освобождаване на индапамида.

Абсорбция

Фракцията от индапамида, която се освобождава се абсорбира бързо и без остатък чрез гастроинтестиналния тракт.

Храненето слабо повишава бързината на абсорбцията, но не въздейства на количеството на абсорбираното вещество.

Пиковото ниво в серума след еднократна доза се получава около 12 часа след поемането, повторното въвеждане намалява вариациите в серумните нива между двете дози.

Съществува индивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързването на индапамида с плазмените протеини е 79 %.

Полуживотът в плазмата е 14 до 24 часа (средно 18 часа).

Равновесната концентрация се достига след 7 дни.

Повторното въвеждане не води до натрупване в организма.

Метаболизъм

Елиминирането е предимно чрез урината (70 % от дозата) и фекално (22 %) във формата на неактивни метаболити.

Индивиди с висок риск

Фармакокинетичните параметри не са променени при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Най-високите дози въведени орално на животински видове (40 до 8000 пъти терапевтичната доза) са показали засилване на салуретичните свойства на индапамида. Главните симптоми на отравянето в остри опити за токсичност с индапамид, въведен интравенозно или интраперитонеално са свързани с фармакологичното действие на индапамида, тоест брадикардия и периферна вазодилатация.

6. **ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

6.1. Списък на ексципиентите

Таблетка: Silica colloidal anhydrous, Hypromellose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Povidone

Филмово покритие: Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesium stearate, Titanium dioxide



6.2. Несъвместимости

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия при съхранение

Няма специални условия на съхранение

6.5. Вид и съдържание на опаковката

30 таблетки в Лист блистер (ПВХ / алуминий)

6.6. Как да се използва, инструкции относно приложението

Няма специални изисквания

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ТЪРГОВСКАТА МАРКА

Les Laboratoires SERVIER
22, Rue Garnier
92 200 Neuilly-sur-Seine
France

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000134

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

20000134/05.06.2000

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември 2004

