

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tertensif SR 1,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje indapamidum 1,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 124,5 mg monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílá, kulatá, potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tertensif SR je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

1 tableta za 24 hodin, užitá přednostně ráno; tablety se užívají celé, zapíjejí se vodou a nerozkousávají se. Při podání vyšší dávky se nezvyšuje antihypertenzní účinek indapamidu, ale zvyšuje se účinek saluretický.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (viz bod 4.3 a 4.4):

Léčba je kontraindikována v případě těžkého renálního selhání (clearance kreatininu pod 30 ml/min.). Thiazid a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně zhoršené funkci ledvin.

Porucha funkce jater (viz bod 4.3 a 4.4):

Léčba je kontraindikována u závažné poruchy funkce jater.

Starší pacienti (viz bod 4.4):

U starších pacientů je nutno hladiny kreatininu v plazmě upravit podle věku, tělesné hmotnosti a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Tertensif SR při normální nebo pouze minimálně zhoršené funkci ledvin.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Tertensif SR u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné renální selhání.
- Jaterní encefalopatie nebo závažné oslabení jaterních funkcí.
- Hypokalemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Při poruše funkce jater mohou thiazidová diuretika způsobit jaterní encefalopatii, zejména v případě elektrolytové nerovnováhy. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě zastavit.

Fotosenzitivita:

U thiazidů a thiazidům podobných diuretik byly zaznamenány případy reakcí fotosenzitivity. Pokud se vyskytne reakce fotosenzitivity během léčby, doporučuje se léčbu zastavit. Pokud je opakované podání diuretik nezbytné, doporučuje se chránit vystavené plochy před sluncem nebo umělým UV zářením.

Pomocné látky:

Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, s hereditární deficiencí laktázy nebo glukózo-galaktózovým malabsorpčním syndromem by neměli tento přípravek užívat.

Zvláštní opatření pro použití

- Rovnováha vody a elektrolytů:

• Sodík v plazmě:

Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatický, a proto je nutné pravidelné sledování, které musí být u starších pacientů a u osob s cirhózou častější (viz body 4.8 a 4.9). Každá diuretická léčba může vést k hyponatremii, někdy s velmi vážnými následky. Hyponatremie s hypovolémií může být zodpovědná za dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současný úbytek chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: incidence a stupeň tohoto efektu jsou mírné.

• Draslík v plazmě:

Deplece draslíku s hypokalemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a podobných diuretik. U některých vysoce rizikových populací, tj. u starších, podvyživených osob a/nebo nemocných užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a s ascitem, u osob s onemocněním věnčitých tepen a u pacientů se srdečním selháním je nutno zabránit případnému vzniku hypokalemie (<3,4 mmol/l). Hypokalemie v těchto případech zvyšuje toxické účinky digitalisových přípravků na srdce a riziko vzniku arytmií.

Ohroženy jsou i osoby s dlouhým QT intervalem, bez ohledu na jeho vrozený nebo iatrogenní původ. Hypokalemie, právě tak jako bradykardie pak představují faktor predisponující ke vzniku těžkých arytmií, zvláště smrtelně nebezpečných *torsades de pointes*.

U všech výše uvedených případů je nezbytné častější vyšetřování hladin draslíku v plazmě. První vyšetření kalemie je třeba provést v prvním týdnu po zahájení léčby. Při zjištění hypokalemie je nutno začít provádět příslušná opatření.

- Hladina kalcia v plazmě:

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem dříve nerozpoznané hyperparatyreózy.

V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

- **Hladina glukózy v krvi:**

Sledování hladin glukózy v krvi je nutné u nemocných s diabetem, zvláště u nemocných s hypokalemií.

- **Kyselina močová:**

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

- **Renální funkce a diuretika:**

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě pod 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l u dospělých osob). U starších osob je nutno hladiny kreatininu v plazmě upravit podle věku, tělesné hmotnosti a pohlaví.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. Výsledkem může být zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální nedostatečnost nemá žádné důsledky pro jedince s normální funkcí ledvin, může však dále zhoršit již existující renální nedostatečnost.

- **Sportovci:**

Sportovci by měli být upozorněni, že tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které nejsou doporučeny:

Lithium:

Zvýšené plazmatické hladiny lithia se známkami předávkování, jako například při neslané dietě (snížené vylučování lithia močí). Je-li však podávání diuretik nezbytné, je nutno pozorně sledovat plazmatické hladiny lithia a provádět příslušné úpravy.

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:

Přípravky vyvolávající torsades de pointes:

- třída Ia antiarytmik (chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
- třída III antiarytmik (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- některá antipsychotika:

fenothiaziny (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin),

benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),

butyrofenony (droperidol, haloperidol),

jiná: bepridil, cisaprid, difemanilium, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v.

Zvýšení rizika ventrikulárních arytmií, zvláště *torsades de pointes* (rizikový faktor je hypokalemie).

Je třeba monitorovat hypokalemii a korigovat ji, pokud je třeba, před použitím této kombinace. Je třeba monitorovat klinický stav, plazmatické elektrolyty a EKG.

Používejte látky, které nemají nevýhodu vzniku torsades de pointes při hypokalemii.

Nesteroidní antiflogistika (systémová) včetně COX-2 selektivních inhibitorů, vysoké dávky kyseliny salicylové ($\geq 3\text{g}/\text{den}$):

Možné snížení antihypertenzního účinku indapamidu.

Riziko akutního renálního selhání u dehydratovaných pacientů (snížení glomerulární filtrace). Je třeba zavodnit pacienta, sledovat renální funkce při zahájení léčby.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE):

Riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního renálního selhání, pokud se zahájí léčba inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu při současné depleci sodíku (zvláště u jedinců se stenózou renální arterie).

Při hypertenzi, kdy předchází léčba diuretiky mohla způsobit depleci sodíku, je nutno:

- buď vysadit diuretikum 3 dny před zahájením léčby inhibitorem ACE a v případě potřeby začít znovu podávat diuretikum vedoucí k hypokalemii;
- nebo podávat nízké počáteční dávky inhibitoru ACE a dávky zvyšovat pouze postupně.

Při *městnavém srdečním selhání* je třeba začít podávat velmi nízkou dávku inhibitoru ACE, případně po snížení dávky kombinovaného diuretika vedoucího k hypokalemii.

V *každém případě* je třeba sledovat v prvních týdnech léčby inhibitorem ACE renální funkce (plazmatické hladiny kreatininu).

Jiné látky způsobující hypokalemii: amfotericin B (i.v.), gluko- a mineralokortikoidy (systémové), tertakosaktid, stimulační (dráždivá) laxativa:

Zvýšené riziko hypokalemie (účinek se sčítá).

Sledovat plazmatické hladiny draslíku a v případě potřeby korigovat. Je třeba mít na paměti zvláště v případě současné léčby digitalisem. Použití nestimulujících laxativ.

Baklofen:

Zvýšený antihypertenzní účinek.

Zavodnit pacienta, sledovat renální funkce na začátku léčby.

Přípravky obsahující digitalis:

Hypokalemie predisponující k toxickým účinkům digitalisu.

Sledovat plazmatické hladiny draslíku, EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Alopurinol:

Současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:

Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):

Tyto racionální kombinace, u některých pacientů užitečné, nevyklučují možnost hypokalemie nebo hyperkalemie (zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s diabetem). Sledovat plazmatické hladiny draslíku, v případě potřeby EKG, popř. přehodnotit léčbu.

Metformin:

Laktátová acidóza po podání metforminu, navozená možnou funkční renální nedostatečností v souvislosti s podáváním diuretik, nejčastěji kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí $15\text{ mg}/\text{l}$ ($135\text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$) u mužů a $12\text{ mg}/\text{l}$ ($110\text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$) u žen.

Jodované kontrastní látky:

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek.

Opětovné zavodnění před podáním jodovaných sloučenin.

Imipraminová antidepresiva, neuroleptika:

Zvýšený antihypertenzní účinek a riziko ortostatické hypotenze (účinek se sčítá).

Vápník (soli):

Riziko hyperkalcemie v důsledku sníženého vylučování vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus:

Riziko zvýšených plazmatických hladin kreatininu beze změny hladin cirkulujícího cyklosporinu, a to dokonce i bez deplece vody/sodíku.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémový):

Snížený antihypertenzní účinek (retence vody/sodíku v důsledku podání kortikosteroidů).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení plodu působení thiazidu během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plasmy a uteroplacentární krevní tok u matky, což může způsobit fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné.

Může nastat přecitlivělost na léky odvozené od sulfonamidu a hypokalemie.

Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit.

Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla spojována během kojení se snížením nebo dokonce s potlačením kojení.

Indapamid se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv fertilitu u sameců a samic potkanů (viz bod 5.3).

Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Indapamid neovlivňuje pozornost. Ale v individuálních případech se mohou objevit různé reakce ve vztahu ke snížení krevního tlaku, zvláště na začátku léčby, nebo pokud je přípravek podáván současně s jiným antihypertenzivem.

Důsledkem toho může dojít ke snížení schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulární vyrážky.

V klinických studiích byla po léčbě trvající 4 až 6 týdnů pozorována hypokalemie (plazmatické hladiny draslíku < 3,4 mmol/l) u 10 % pacientů a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientů. Po léčbě trvající 12 týdnů dosahovalo průměrné snížení plazmatických hladin draslíku 0,23 mmol/l.

Většina nežádoucích účinků ovlivňujících klinické nebo laboratorní parametry je závislých na dávce.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Během léčby indapamidem byly pozorovány následující nežádoucí účinky řazené podle následující četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza	Velmi vzácné
	Aplastická anemie	Velmi vzácné
	Hemolytická anemie	Velmi vzácné
	Leukopenie	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalcemie	Velmi vzácné
	Deplece draslíku s hypokalemií, což je obzvláště závažné u některých vysoce rizikových populací (viz bod 4.4)	Není známo
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy nervového systému	Vertigo	Vzácné
	Únava	Vzácné
	Bolest hlavy	Vzácné
	Parestezie	Vzácné
	Synkopa	Není známo
Poruchy oka	Myopie	Není známo
	Rozmazané vidění	Není známo
	Poruchy zraku	Není známo
Srdeční poruchy	Arytmie	Velmi vzácné
	Torsades de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 and 4.5)	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Méně časté
	Nauzea	Vzácné
	Zácpa	Vzácné
	Sucho v ústech	Vzácné
	Pankreatitida	Velmi vzácné

Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater	Velmi vzácné
	Možnost rozvoje jaterní encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	Není známo
	Hepatitida	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hypersenzitivní reakce	Časté
	Makulopapulární vyrážka	Časté
	Purpura	Méně časté
	Angioedém	Velmi vzácné
	Kopřivka	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Stevens-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné
	Možnost zhoršení stávajícího akutního diseminovaného lupus erythematodes	Není známo
	Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Renální selhání	Velmi vzácné
Vyšetření	Elektrokardiogram - prodloužený interval QT (viz body 4.4 a 4.5)	Není známo
	Zvýšená hladina glukózy (viz bod 4.4)	Není známo
	Zvýšená hladina kyseliny močové (viz bod 4.4)	Není známo
	Zvýšená hladina jaterních enzymů	Není známo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Bylo zjištěno, že indapamid nemá toxické účinky až do dávky 40 mg, tj. 27násobku terapeutické dávky.

Známky akutní otravy připomínají hlavně poruchy rovnováhy vody/elektrolytů (hyponatremie, hypokalemie). Klinicky se může vyskytnout nauzea, vomitus, hypotenze, křeče, vertigo, ospalost, zmatenost, polyurie nebo oligurie, případně až anurie (v důsledku hypovolemie).

Léčba

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požití látky (látek) gastrickou laváží a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody/elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Sulfonamidy, samotné.
ATC kód: C03BA11.

Mechanismus účinku

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky podobný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí reabsorpce sodíku v dilučním segmentu kůry. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem vytvořené moči, má antihypertenzní účinek.

Farmakodynamické účinky

Studie II. a III. fáze v monoterapii prokázaly antihypertenzní účinek v délce 24 hodin. Tento účinek byl přítomen při dávkách, kdy diuretický účinek byl již mírné intenzity.

Antihypertenzní účinek indapamidu souvisí se zlepšením tepenné pružnosti a snížením arteriolární a celkové periferní rezistence.

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Proto v případě neúčinné léčby již nelze dávku dále zvyšovat.

U hypertoniků bylo krátko- středně a dlouhodobým pozorováním zjištěno, že indapamid:
- neinterferuje s metabolismem lipidů: triglyceridů, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neinterferuje s metabolismem cukrů, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Indapamid 1,5 mg představuje formu s řízeným uvolňováním na základě matrix systému, v němž je léčivá látka rozptýlena v pomocných látkách umožňujících postupné uvolňování indapamidu.

Absorpce:

Uvolněná jednotlivá frakce indapamidu se rychle a úplně absorbuje gastrointestinálním traktem.

Střídmá strava zvyšuje rychlost absorpce, nemá však vliv na množství absorbovaného léčivého přípravku.

Maximálních sérových hladin po jedné dávce se dosahuje přibližně 12 hodin po podání, opakované podání snižuje výkyvy sérových hladin mezi 2 dávkami.

Mezi jedinci existují v tomto směru rozdíly.

Distribuce:

Na proteiny v plazmě se váže 79 % indapamidu.

Poločas plazmatické eliminace je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin).

Rovnovážný stav se dosahuje po 7 dnech.

Opakované podávání nevede ke kumulaci.

Metabolismus:

Látka se vylučuje převážně močí (70 % dávky) a stolicí (22 %) v podobě neaktivních metabolitů.

Vysoce riziková jedinci:

U pacientů s renálním selháním se farmakokinetické parametry nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Indapamid byl testován na mutagenní a karcinogenní vlastnosti s negativním výsledkem.

Vysoké dávky indapamidu podané perorálně různým živočišným druhům (40-8000 násobek terapeutické dávky) poukázaly na exacerbaci diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy ve studiích na akutní toxicitu s intravenózně nebo intraperitoneálně podaným indapamidem byly ve vztahu k farmakologickému účinku indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace.

Reprodukční studie neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenicitu.

K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tableta:

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Hypromelosa

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Povidon

Potahová vrstva:

Glycerol

Hypromelosa

Makrogol 6000

Magnesium-stearát

Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet v blistrech (PVC/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/621/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 2. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 1. 2018