

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tertensif SR 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține indapamidă 1,5 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 124,5 mg pe comprimat cu eliberare prelungită.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate filmate, rotunde, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrare orală.

Doza zilnică recomandată este de un comprimat, preferabil dimineața, înghițit întreg, cu un pahar de apă, fără a fi mestecat.

La doze mai mari, efectul antihipertensiv al indapamidei nu este crescut, dar efectul saluretic crește.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4)

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

Tiazidele și diureticele înrudite au eficacitate maximă numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată.

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.4)

La pacienții vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Tertensif SR 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită în cazul în care funcția renală este normală sau doar ușor alterată.

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

În caz de insuficiență hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

Copii și adolescenți

Tertensif SR 1,5 mg comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală severă.
- Encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă.
- Hipokaliemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ATENȚIONĂRI SPECIALE

În caz de insuficiență hepatică, diureticele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă aceasta apare, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de apariție a reacțiilor de fotosensibilitate legate de tratamentul cu diuretice tiazidice sau cu substanțe înrudite cu acestea (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului, acesta trebuie oprit. Dacă este absolut necesară reluarea tratamentului cu indapamidă, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiațiile UVA.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

- Echilibrul hidro-electrolitic

Natremie

Natremia trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului, apoi la intervale de timp regulate. Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Scăderea concentrației plasmatică de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, de aceea, este esențială monitorizarea la intervale de timp regulate, chiar mai frecventă în cazul pacienților vârstnici și cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Kaliemie

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este unul din riscurile majore ale tratamentului cu diuretice tiazidice și înrudite cu acestea. Riscul de instalare a hipokaliemiei (<3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe populaționale cu risc crescut adică, pacienții vârstnici, subnutriți și/sau tratați cu mai multe medicamente, pacienții cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienții coronarieni și cei cu insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a digitalicelor și riscul de apariție a aritmiilor.

De asemenea, pacienții care prezintă pe electrocardiogramă (ECG) prelungirea intervalului QT, congenitală sau iatrogenă, prezintă risc de apariție a hipokaliemiei. Hipokaliemia, precum și bradicardia, sunt factori predispozanți pentru debutul unor aritmii severe, în special ventriculare, de tipul torsadei vârfurilor, potențial letală.

În toate cazurile de mai sus este necesară o monitorizare mai frecventă a concentrației plasmatice de potasiu. Primul control al concentrației plasmatice de potasiu trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului.

În caz de hipokaliemie, se recomandă corectarea acesteia.

Calcemie

Diureticele tiazidice și cele înrudite pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a concentrației plasmatice de calciu. Hipercalcemia manifestă se poate datora preexistenței unui hiperparatiroidism nedagnosticat.

Tratamentul trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

Glicemie

La pacienții cu diabet zaharat, monitorizarea glicemiei are importanță majoră, în special în prezența hipokaliemiei.

Acid uric

La pacienții cu hiperuricemie poate crește frecvența crizelor de gută.

Funcție renală și diuretice

Diureticele tiazidice și înrudite au eficacitate maximă numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia sub 25 mg/l, și anume 220 μmol/l pentru un adult). La pacienții vârstnici, valorile creatininemiei trebuie corectate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și de sodiu indusă de inițierea tratamentului diuretic, determină scăderea filtrării glomerulare. Aceasta poate conduce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are nicio consecință la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

Sportivi

Este necesară prudență la sportivi, deoarece acest medicament conține o substanță activă care poate induce pozitivarea testelor anti-doping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

ASOCIERI NERECOMANDATE

Litiu

Asocierea indapamidei cu litiu determină creșterea concentrației plasmatice de litiu cu semne de supradozaj, ca în cazul unui regim desodat (scade excreția urinară de litiu). Cu toate acestea, dacă este necesară utilizarea unui diuretic, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozelor.

ASOCIERI CARE NECESITĂ PRECAUȚII LA UTILIZARE

Medicamente care pot determina torsada vârfurilor:

- antiaritmice din clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
- antiaritmice din clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă);
- unele antipsihotice:
 - neuroleptice fenotiazinice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină);
 - benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă);
 - butirofenone (droperidol, haloperidol);
- alte medicamente: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină i.v.

Risc crescut de aritmie ventriculară, în special *torsada vârfurilor* (hipokaliemia este un factor de risc). Se monitorizează și se corectează hipokaliemia, dacă este necesar, înainte de a introduce în

medicație aceste asocieri. Se recomandă monitorizarea clinică a electroliților plasmatici și a ECG. *În prezența hipokaliemiei trebuie utilizate medicamente care nu determină torsada vârfurilor.*

AINS (administrare sistemic), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, doze mari de acid acetilsalicilic ($\geq 3\text{g/zi}$)

Posibilă reducere a efectului antihipertensiv al indapamidei. La pacienții deshidratați, există riscul de producere a insuficienței renale acute (scade filtrarea glomerulară). Se recomandă hidratarea pacientului; se monitorizează funcția renală la începutul tratamentului.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA)

Risc de hipotensiune arterială apărută brusc și/sau insuficiență renală acută când tratamentul cu inhibitor al ECA este inițiat în prezența unei depleții de sodiu preexistente (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală).

În cazul pacienților cu hipertensiune arterială, când tratamentul cu diuretice administrat anterior a determinat depleție de sodiu, este necesară:

- fie întreruperea administrării diureticului cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu inhibitor al ECA și dacă este necesar reluarea tratamentului cu un diuretic hipokaliemiant;
- fie administrarea inițială de doze mici de inhibitor al ECA și apoi, creșterea treptată a dozei.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă se începe cu doze foarte mici de inhibitor al ECA, eventual după o reducere a dozei diureticului hipokaliemiant asociat.

În toate cazurile se recomandă monitorizarea funcției renale (creatinină plasmatică) în cursul primelor săptămâni de tratament cu un inhibitor al ECA.

Alte substanțe care pot determina hipokaliemie: amfotericină B (i.v.), gluco- și mineralocorticoizi (administrare sistemic), tetracosactidă, laxative stimulante

Risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea kaliemiei și corectarea acesteia dacă este nevoie. Aceste măsuri se iau în considerare în special în cazul tratamentului digitalic administrat concomitent. Se vor utiliza laxative non-stimulante.

Baclofen

Creșterea efectului antihipertensiv.

Pacientul trebuie hidratat; se monitorizează funcția renală la începutul tratamentului.

Digitalice

Hipokaliemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor.

Se recomandă monitorizarea potasemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

Alopurinol

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

ASOCIERI CARE TREBUIE LUATE ÎN CONSIDERARE

Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren)

Chiar dacă asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.

Metformin

Risc crescut de acidoză lactică determinată de metformin, datorită unei posibile insuficiențe renale funcționale asociată cu utilizarea diureticelor și în special cu a diureticelor de ansă. Nu se va utiliza metformin atunci când creatininemia depășește 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) la bărbați și 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) la femei.

Substanțe de contrast iodate

În cazul prezenței deshidratării determinată de diuretice, crește riscul de insuficiență renală acută, în special când sunt administrate doze mari de substanță de contrast iodată.

Înainte administrării substanței de contrast iodate se recomandă rehidratarea pacientului.

Antidepresive asemănătoare imipraminei, neuroleptice

Efect antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Calciu (săruri de calciu)

Risc de hipercalcemie determinat de scăderea eliminării urinare de calciu.

Ciclosporină, tacrolimus

Risc de creștere a creatininemiei fără altă modificare a concentrației plasmatice de ciclosporină, chiar și în absența depleției de apă/sodiu.

Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică)

Scad efectul antihipertensiv al indapamidei (retenție de apă/sodiu datorată corticosteroizilor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în timpul trimestrului al treilea de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie fetoplacentară și întârziere a creșterii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele uman. Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate, în cazul administrării în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar supresia lactației. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hipokaliemie.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

Nu se anticipează niciun efect asupra fertilității la om.

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

Tertensif SR 1,5 mg nu afectează vigilența, dar pot exista reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în cazul asocierii cu un alt medicament antihipertensiv. În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt reacțiile de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și la erupții maculopapulare.

În timpul studiilor clinice, hipokaliemia (concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l) a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatică a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.

Majoritatea reacțiilor adverse privind parametrii clinici sau de laborator sunt dependente de doză.

Rezumatul reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu indapamidă și clasificate în funcție de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($\geq 1/100000$ și $< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfaticice	Agranulocitoză	Foarte rare
	Anemie aplastică	Foarte rare
	Anemie hemolitică	Foarte rare
	Leucopenie	Foarte rare
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercalcemie	Foarte rare
	Depleție de potasiu cu hipokaliemie, care poate fi gravă în special la anumite categorii de populație cu grad mare de risc (vezi punctul 4.4)	Cu frecvență necunoscută
	Hiponatremie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Vertij	Rare
	Fatigabilitate	Rare
	Cefalee	Rare
	Parestezii	Rare
	Sincope	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Miopie	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări de vedere	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Aritmii	Foarte rare
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Greață	Rare
	Constipație	Rare
	Xerostomie	Rare
	Pancreatită	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Afectare a funcției hepatice	Foarte rare
	În caz de insuficiență hepatică există posibilitatea instalării encefalopatiei hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Cu frecvență necunoscută
	Hepatită	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice	Frecvente
	Erupții maculopapulare	Frecvente
	Purpură	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Foarte rare

	Urticarie	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	Foarte rare
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic acut diseminat preexistent	Cu frecvență necunoscută
	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Foarte rare
Investigații diagnostice	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a glicemiei	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a uricemiei	Cu frecvență necunoscută
	Valori crescute ale enzimelor hepatice	Cu frecvență necunoscută

4.9 Supradozaj

Simptome

Indapamida nu a demonstrat toxicitate la doze de până la 40 mg, adică de 27 ori doza terapeutică recomandată.

Semnele intoxicației acute se manifestă prin dezechilibre hidro-electrolitice (hiponatremie și hipokaliemie). Clinic, pot surveni greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe musculare, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie posibil până la anurie (prin hipovolemie).

Tratament

Măsurile terapeutice imediate constau în eliminarea rapidă a substanței(lor) ingerate, prin lavaj gastric, și/sau administrarea de cărbune activat, urmate de reechilibrare hidro-electrolitică într-un centru specializat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice cu efect moderat, exclusiv tiazide, sulfonamide, codul ATC: C03BA11.

Indapamida este un derivat sulfonamidic cu un inel indolic înrudită farmacologic cu diureticele tiazidice care acționează prin inhibarea reabsorbției sodiului în segmentul cortical de diluție.

Indapamida crește excreția urinară de sodiu și clor și, în mai mică măsură, excreția de potasiu și magneziu, crescând în acest fel diureza și exercitând o acțiune antihipertensivă.

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

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

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tertensif SR 1,5 mg se prezintă sub o formă farmaceutică cu eliberare prelungită bazată pe o matrice în care este dispersată substanța activă astfel încât să permită eliberarea susținută a indapamidei.

Absorbție

Cantitatea de indapamidă eliberată este absorbită rapid și în totalitate la nivelul tractului gastro-intestinal. Alimentele cresc ușor viteza de absorbție, dar nu influențează cantitatea de medicament absorbită. Concentrația plasmatică maximă după administrare în doză unică se atinge la aproximativ 12 ore de la ingestie, administrarea repetată limitând variațiile concentrațiilor plasmatică între 2 prize. Există variabilitate intra-individuală.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică a indapamidei este de 79%.

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

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

Administrarea repetată nu determină acumularea medicamentului.

Metabolizare

Eliminarea este în principal urinară (70% din doză) și fecală (22%) sub formă de metaboliți inactivi.

Pacienți cu grad mare de risc

La pacienții cu insuficiență renală parametrii farmacocinetici nu sunt modificați.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Testele de mutagenitate și carcinogenitate efectuate pentru indapamidă au avut rezultate negative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Glicerol

Hipromeloză

Macrogol 6000

Stearat de magneziu

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PVC/Al

Cutie cu un blister din Al/PVC a 15 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu un blister din Al/PVC a 20 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu 25 blistere din Al/PVC a câte 20 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu 50 blistere din Al/PVC a câte 20 comprimate cu eliberare prelungită

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratories Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1901/2009/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-August 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2016