

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Софтензиф 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване  
Sophtensif 1,5 mg prolonged-release tablets

БГ/17А/17б-52678

14. 12. 2020

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа активно вещество индапамид (*indapamide*) 1,5 mg.

Помошно вещество с известен ефект: 75,26 mg лактоза моногидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 9 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Софтензиф е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

По една таблетка на 24 часа, за предпочтение сутрин: да се приема цяла, с вода, без да се дъвче. При по-високи дози антихипертензивният ефект на индапамид не се засилва, но се усилва салуретичният ефект.

##### Специални популации

###### *Бъбречно увреждане (виж точки 4.3 и 4.4):*

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Тиазидните и сродните на тях диуретици са изцяло ефикасни само при нормална или минимално нарушена бъбречна функция.

###### *Чернодробно увреждане (виж точки 4.3 и 4.4):*

При тежко чернодробно нарушение лечението е противопоказано.

###### *Пациенти в старческа възраст (виж точка 4.4):*

При пациенти в напреднала възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценен съобразно възрастта, теглото и пола. Пациентите в напреднала възраст могат да бъдат лекувани със Софтензиф, когато бъбречната им функция е нормална или е минимално нарушена.

###### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Софтензиф при деца и юноши не е установена. Няма налични данни.



## Начин на приложение

Перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, други сулфонамиди или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка бъбречна недостатъчност.
- Чернодробна енцефалопатия или тежко нарушение на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### *Специални предупреждения*

При нарушение на чернодробната функция тиазидните диуретици могат да предизвикат чернодробна енцефалопатия, особено при нарушен електролитен баланс. Ако това се случи, приложението на диуретика трябва незабавно да се преустанови.

#### Фотосенсибилизация:

Съобщени са случаи на реакции на фотосенсибилизация при тиазидни и сродни на тях диуретици (виж точка 4.8). Ако по време на лечението възникне реакция на чувствителност към светлината, се препоръчва лечението да бъде преустановено. При необходимост от повторно лечение с диуретика, се препоръчва частите от тялото, изложени на въздействието на слънцето или изкуствени UVA лъчи да се предпазват.

#### Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома:

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се проявяват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.

Основното лечение е да се прекрати приемът на продукта възможно най-бързо. Може да се наложи незабавно медицинска или хирургична намеса, ако вътрешното налягане остане неконтролирано. Рискови фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

#### Помощни вещества:

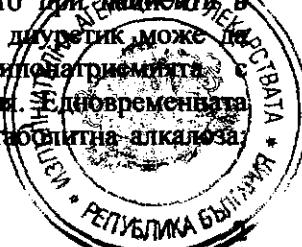
Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глукозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### *Специални предпазни мерки при употреба*

#### Водно-електролитен баланс:

##### • Плазмен натрий:

Трябва да бъде измерен преди началото на лечението, а след това периодично да се проследява. Понижението на плазмения натрий в началото може да бъде асимптоматично, затова особено важно е редовното му проследяване, което трябва да бъде още по-често при пациенти в старческа възраст или с цироза (виж точки 4.8 и 4.9). Всяко лечение с диуретик може да предизвика хипонатриемия, понякога със сериозни последици. Хипонатриемията с хиповолемия може да доведе до дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза. Честотата и степента на този ефект е ниска.



• Плазмен калий:

Загубата на калий с хипокалиемия е главният риск при терапия с тиазидни и сродните им диуретици. Рискът от появя на хипокалиемия ( $< 3,4 \text{ mmol/l}$ ) трябва да бъде предотвратен при някои високорискови групи, например пациенти в старческа възраст, недохранени и/или третирани с много лекарства, пациенти с цироза, с отоци и асцит, пациенти с коронарна болест и сърдечна недостатъчност. В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигитализовите препарати и риска от аритмии.

Индивиди с удължен QT-интервал са също рискови, независимо дали състоянието е вродено или ятрогенно. Хипокалиемията, както и брадикардията, е предразполагащ фактор за настъпване на тежки аритмии, особено потенциално фатални *torsades de pointes*.

При всички гореизброени случаи се налага по-често проследяване на плазмения калий. Първото определяне на плазмения калий трябва да бъде извършено през първата седмица от началото на лечението.

Установената хипокалиемия трябва да се коригира.

• Плазмен калций:

Тиазидните и сродните на тях диуретици могат да понижат екскрецията на калций с урината и да предизвикат леко и транзиторно повишаване на плазмения калций. Явна хиперкалиемия може да се дължи на предхождащ неустановен хиперпаратиреоидизъм.

Лечението трябва да се преустанови, докато не се изследва паратиреоидната функция.

Кръвна захар:

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

Пикочна киселина:

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

Бъбречна функция и диуретици:

Тиазидните и сродните на тях диуретици са напълно ефективни само при нормална или минималноувредена бъбречна функция (плазмен креатинин под  $25 \text{ mg/l}$ , т.e.  $220 \mu\text{mol/l}$  при възрастни). При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценяван в зависимост от възрастта, теглото и пола.

Хиповолемия, която е вторична поради загубата на вода и натрий, предизвикани от диуретика в началото на лечението, води до намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази транзиторна функционална бъбречна недостатъчност преминава без последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши състоянието на пациенти със съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортсти

Трябва да се обярне внимание на спортстите, че този лекарствен продукт съдържа лекарствено вещество, което може да даде положителна реакция при тестовете за допинг.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват:

Литий:

Повищени плазмени нива на литий, с признания на предозиране, както при ~~редолична диета~~ (намалена екскреция на литий с урината). Ако обаче се налага употребата на диуретики, необходимо е внимателно проследяване на плазмения литий и коригиране на дозата.



**Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба:**

***Лекарства, индуциращи Torsades de pointes:***

- антиаритмици от клас Ia (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
- антиаритмици от клас III (амиодарон, сotalол, дофетилид, ибутилид),
- някои антипсихотици: фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),ベンзамиди (амисулприд, сулпиприд, султоприд, тиаприд), бутирофенонон (дроперидол, халоперидол),
- други: бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV.

Повишен рисък от вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор). Преди въвеждане на тази комбинация да се следи хипокалиемията и да се коригира, ако е необходимо. Клинично, плазмено-електролитно и ECG мониториране.

***Да се използват вещества, които нямат недостатъка да предизвикват torsades de pointes при наличие на хипокалиемия .***

***Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително селективни инхибитори на COX-2, високи дози салицилова киселина ( $\geq 3$  г/ден):***

Възможно намаляване на антихипертензивния ефект на индапамид.

Рисък от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Да се хидратира пациентът; да се наблюдава бъбречната функция в началото на лечението.

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

Рисък от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност при започване на лечение с ACE-инхибитор и присъстващ дефицит на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

**При хипертония**, когато предшестващ диуретично лечение може да е предизвикало натриев дефицит, е необходимо:

- или да се спре диуретика 3 дни преди започване на лечението с ACE-инхибитора и да се включи отново хипокалиемичен диуретик при нужда;
- или да се даде ниска начална доза на ACE-инхибитор и дозата да се повишава постепенно.

**При конгестивна сърдечна недостатъчност** се започва с много ниска доза ACE-инхибитор, по възможност след понижаване на дозата на едновременно прилагания хипокалиемичен диуретик.

**При всички случаи** да се проследява бъбречната функция (плазмен креатинин) по време на първите седмици на лечение с ACE-инхибитор.

***Други препарати, предизвикващи хипокалиемия: амфотерицин В (IV), глюко- и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи:***

Повишен рисък от хипокалиемия (адитивен ефект).

Проследяване на плазмения калий и корекция при необходимост. Необходимо е особено внимание при съвместно лечение с дигиталис. Да се използват нестимулиращи лаксативи.

***Баклофен:***

Повишен антихипертензивен ефект.

Да се хидратира пациентът; да се проследява бъбречната функция при започване на лечението.

***Дигиталисови препарати:***

Хипокалиемията предразполага към токсичните ефекти на дигиталиса.

Проследяване на плазмения калий и ECG и коригиране на лечението при нужда.

**Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:**



**Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен):**

Докато подобни рационални комбинации са подходящи при някои пациенти, при други може да се наблюдава хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Трябва да се проследява плазмения калий и ECG и при необходимост да се преразгледа лечението.

**Метформин:**

Повишен риск от лактатна ацидоза, предизвикана от метформин, дължаща се на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и по-специално бримкови диуретици. Да не се използва метформин при плазмен креатинин над 15 mg/l (135 µmol/l) при мъже и 12 mg/l (110 µmol/l) при жени.

**Йодирани контрастни средства:**

При наличие на предизвикана от диуретици дехидратация съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при използване на високи дози йодирани контрастни средства. Необходима е рехидратация преди въвеждане на йодирани препарати.

**Имипрамин-подобни антидепресанти, невролептици:**

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

**Калий (соли):**

Риск от хиперкалиемия в резултат от понижена бъбречна екскреция.

**Циклоспорин, такролимус:**

Риск от повишен плазмен креатинин без каквото и да са промени в циркулиращите нива на циклоспорин, дори в отсъствие на водно/натриев дефицит.

**Кортикоステроиди, тетракозактид (системно приложение):**

Понижен антихипертензивен ефект (водно/натриева задръжка, дължаща се на кортикостероидите).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

**Бременност**

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 случая на бременност) за употребата на индаламид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазидни диуретици през третия триместър на бременността може да намали обема на кръвта и утероплацентарното кръвообращение, което може да причини фетоплацентарна исхемия и увреждане на растежа на плода.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху репродуктивността.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индаламид по време на бременността.

**Кърмене**

Има недостатъчно данни за екскрецията на индаламид/метаболити в кърмата. Могат да се появят свръхчувствителност към сульфонамидни производни и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индаламид е структурно подобен на тиазидните диуретици, което по време на кърменето в някои случаи е било свързвано с намалена или дори преустановена лактация.

Индаламид не трябва да се използва по време на кърмене.



#### **Фертилитет**

Проучванията за репродуктивна токсичност при мъжки и женски пътхове не показват ефект върху фертилитета (вж. т. 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Софтензиф не оказва влияние върху активното внимание, но в някои случаи, особено в началото на лечението или при добавяне на друго антихипертензивно средство, могат да настъпят промени в реакциите, свързани с понижаване на кръвното налягане.

В резултат на това може да бъде нарушена способността за управление на превозни средства и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Обобщение на профила на безопасност**

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица, предразположени към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви.

По време на клиничните проучвания, хипокалиемия (плазмен калий  $< 3.4 \text{ mmol/l}$ ) е наблюдавана при 10% от пациентите и  $< 3.2 \text{ mmol/l}$  при 4% при пациентите след 4 - 6 седмици лечение. След 12-седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било  $0.23 \text{ mmol/l}$ .

Повечето от нежеланите реакции, които се отнасят до клинични или лабораторни параметри, са дозозависими.

##### **Таблично представяне на нежеланите реакции**

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечението, подредени според следната честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Система/орган/клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза	Много редки
	Алластична анемия	Много редки
	Хемолитична анемия	Много редки
	Левкопения	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалциемия	Много редки
	Загуба на калий с хипокалиемия, особено сериозна при някои високорискови групи пациенти (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4).	Редки
Нарушения на	Световъртеж	



нервната система	Умора	Редки
	Главоболие	Редки
	Парестезия	Редки
	Синкоп	С неизвестна честота
	Миопия	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Замъглено виждане	С неизвестна честота
	Нарушения на зрението	С неизвестна честота
	<u>Хороидален излив</u>	С неизвестна честота
	Аритмия	Много редки
Сърдечни нарушения	<i>Torsades de pointes</i> (потенциално фатални) (виж точка 4.4 и 4.5)	С неизвестна честота
Съдови нарушения	<u>Хипотония</u>	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Нечести
	Гадене	Редки
	Запек	Редки
	Сухота в устата	Редки
	Панкреатит	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Абнормна чернодробна функция	Много редки
	Вероятност за поява на чернодробна енцефалопатия при чернодробна недостатъчност (виж точки 4.3 и 4.4)	С неизвестна честота
	Хепатит	С неизвестна честота
	Реакции на свръхчувствителност	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Макулопапулозен обрив	Чести
	Пурпура	Нечести
	Ангионевротичен оток	Много редки
	Уртикария	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	Много редки
	Синдром на Стивънс-Джонсън	Много редки
	Възможно влошаване на съществуващ по-рано остръ дисеминиран еритематозен лупус	неизвестна честота



	Фотосенсибилизация (виж точка 4.4).	С неизвестна честота
Нарушения на бъбречите и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Много редки
Изследвания	Удължаване на QT интервала на електрокардиограмата (виж точки 4.4 и 4.5)	С неизвестна честота
	Повищена кръвна захар (виж точка 4.4)	С неизвестна честота
	Повищена пикочна киселина (виж точка 4.4)	С неизвестна честота
	Повищени нива на чернодробните ензими	С неизвестна честота

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +359 2 8903417; уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

Индапамид няма токсичност до 40 mg, т.е. 27 пъти повече от терапевтичната доза.

Симптомите на остро отравяне са под формата на нарушение на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично има възможност от появата на гадене, повръщане, хипотония, крампи, световъртеж, съниливост, объркване, полиурия или олигурия достигаща до анурия (от хиповолемия).

##### Лечение

Началните мерки включват бърза елиминация на приетата субстанция(и) чрез стомашна промивка и/или активен въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормален в специализирано заведение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Сулфонамиди, самостоятелно, АТС код: C 03 BA 11

##### Механизъм на действие

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично принадлежащ към групата на тиазидните диуретици, които инхибират реабсорбцията на натрий в кортикалния разреждащ сегмент. Той повишава секрецията на натрий и хлориди и в по-слаба степен на калий и магнезий, като по този начин повишава диурезата и проявява антихипертензивни си ефекти.

##### Фармакодинамични ефекти



Проучвания във фаза II и III, използващи монотерапия, демонстрират антихипертензивен ефект, продължаващ 24 часа. Това се наблюдава при дози със слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивният ефект на индапамид е свързан с подобряване на артериалния комплианс и понижаване на артериалното и общото периферно съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Тиазидните и сродните на тях диуретици имат плато на терапевтичния ефект над определена доза, докато нежеланите реакции продължават да растат. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението е неефективно.

Доказано е, че индапамид при кратко-, средно- и дългосрочно лечение на пациенти с хипертония:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, дори и при хипертоници с диабет.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Индапамид 1,5 mg се предлага в лекарствена форма с удължено освобождаване, основана на матрична система, в която активната съставка е диспергирана в носител, който подпомага удълженото освобождаване на индапамида.

### Абсорбция

Освободената фракция индапамид се абсорбира бързо и без остатък от гастроинтестиналния тракт. Храненето леко повишава скоростта на абсорбция, но не повлиява количеството на абсорбираното вещество. Пикова плазмена концентрация след еднократна доза се наблюдава около 12 часа след приема, повторният прием намалява колебанията в серумните нива между 2 дози. Съществува индивидуална вариабилност.

### Разпределение

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%. Плазмения елиминационен полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Равновесна концентрация се достига след 7 дни. Многократното приложение не води до натрупване в организма.

### Метаболизъм:

Ескрецията е основно чрез урината (70% от дозата) и фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

### Високорискови пациенти:

Фармакокинетичните параметри не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведените тестове с индапамид са отрицателни по отношение наличието на мутагенни или карциногенни свойства.

Най-високите дози, приложени перорално на различни животински видове (40 до 8 000 пъти терапевтичната доза) показват засилване на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на отравяне по време на проучванията за остра токсичност на индапамид при интравенозно или интраперитонеално приложение са свързани с фармакологичното действие на индапамид, *т.е.* брадигигия и перифирна вазодилатация.

При изпитване индапамид показва отрицателни резултати за мутагенност и канцерогенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност не са показвали ембриотоксичност или тератогенност. Фертилитетът не е билувреден при мъжки и женски пътхове.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества



**Сърцевина на таблетката:**

Хипромелоза К4М (E464)

Лактозаmonoхидрат

Целулоза микрокристална, тип 200 (E460)

Повидон K25 (E1201)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E572)

**Филмообразуващо покритие:**

Опадрай II бял: хипромелоза 2910 (E464), титанов диоксид (Е 171), лактоза monoхидрат, макрогол 3000, глицерол триацетат (E1518).

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

По 10 филмирани таблетки в блистер от твърдо, безцветно, прозрачно PVC/алуминиево фолио;  
по 3 блистера и листовка в картонена кутия.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят  
в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

СОФАРМА АД

ул.Илиенско шосе 16, 1220 София, България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. №: 20130324

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

Дата на първо разрешаване: 08 октомври 2013

Дата на последно подновяване: 12 април 2018



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2020

