

Version 7.2, 10/2006

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOPHTENSIF 2,5 mg film-coated tablets
СОФТЕНЗИФ 2,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество индапамид (indapamide) 2,5 mg.
Помощни вещества: лактоза монохидрат, пшенично нишесте и др.
За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: перорално.

Възрастни

Обичайната доза е 2,5 mg веднъж дневно, сутрин на гладно. Повишаване на препоръчаната доза не води до по-добър терапевтичен ефект.

Пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност

Необходимо е редовно проследяване на клиничните и лабораторни показатели. При влошено общо състояние се препоръчва преустановяване на терапията.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към индапамид, към някое от помощните вещества или към сулфонамидсъдържащи лекарствени продукти;
- Тежка бъбречна недостатъчност;
- Тежка чернодробна недостатъчност или чернодробна енцефалопатия;
- Хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки

Водно-електролитен баланс

Натрий

Необходимо е да се определи плазмената концентрация на натрия преди началото на лечението с индапамид, а след това периодично да се проследява. Лечението с диуретик може да предизвика хипонатриемия, понякога със сериозни последици.

Калий

Най-сериозен риск при терапия с тиазидни диуретици и техни аналози е излъчването на калий с урината. По-често проследяване стойностите на серумния калий е необходимо при пациенти от рисковите групи, като пациенти в напреднала възраст, недохранени и/или пациенти с полипрагмазия, цироза, асцит, отоци, коронарна болест, сърдечна недостатъчност, пациенти с удължен QT-интервал. Рискът от вторична хипокалиемия нараства и при повишаване на дозите, бърза диуреза, при

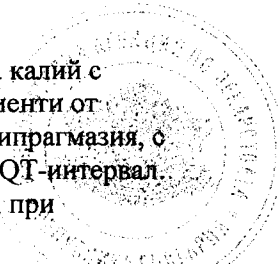
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20050107

Разрешение № П / 9707 / 31.05.2010

Одобрение № /



съвместна употреба на индапамид с кортикостероиди или АСТН, при пациенти, приемащи сърдечни гликозиди. Първото определяне на плазмения калий трябва да се извърши една седмица след началото на лечението. При установяване на хипокалиемия ($<3,4 \text{ mmol/l}$) тя трябва да бъде коригирана.

Калий

Тиазидните и сродни на тях диуретици могат да понижат екскрецията на калция с урината и да предизвикат леко и транзиторно повишение на плазмените му концентрации. Хиперкалциемията може да се дължи на предхождащ неустановен хиперпаратиреоидизъм, което налага преустановяване на лечението и изследване на паратиреоидната функция. Индапамид във високи дози или при продължителна терапия може да предизвика хиперкалциемия или хипофосфатемия и вторично да доведе до функционална промяна на паратиреоидната жлеза. Общи усложнения на хиперпаратиреоидизма като бъбречна литиаза, резорбция на костите, пептична язва не се наблюдават.

Кръвна захар

По време на лечение с индапамид може да се манифестира латентният диабет, а при пациенти с наличен диабет може да се наложи корекция на дозировката на инсулина. В тези случаи е необходимо по-често мониториране на серумната концентрация на глюкозата.

Пикочна киселина

По време на лечение с индапамид нивото на пикочната киселина може да се повиши, но при липса на анамнеза за подагра лечението с продукта не провокира подагрозен пристъп. При леки форми на подагра стриктно се следи нивото на пикочната киселина. Индапамид не трябва да се назначава съвместно с калийгубещи диуретици, особено при пациенти с подагра, които се намират на специфично антиподагрозно лечение.

Бъбречни функции

В началото на лечението с диуретици настъпва вторична хиповолемия (дължаща се на загубата на вода и натрий), водеща до намаляване на гломерулната филтрация. В резултат на това може да се повишат серумните стойности на уреята и креатинина. Тази функционална бъбречна недостатъчност не е от значение при пациенти с нормални бъбречни функции, но може да влоши състоянието на пациенти с вече съществуваща бъбречна недостатъчност. При пациенти в напреднала възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат оценени съобразно възрастта, теглото и пола.

Предупреждения

- Необходимо е внимателно да се назначава индапамид на пациенти със системен лупус еритематодес поради повишен риск от екзацербация на заболяването.
- Индапамид може да позитивира резултатите от допинг-контрола при спортисти.
- Индапамид може да повиши чувствителността на пациента към слънчева светлина.
- Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
- Пшеничното нишесте е подходящо за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия). Пациенти с алергия към пшеница (различна от цьолиакия) не трябва да приемат този продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени комбинации, които не се препоръчват

Литиеви продукти

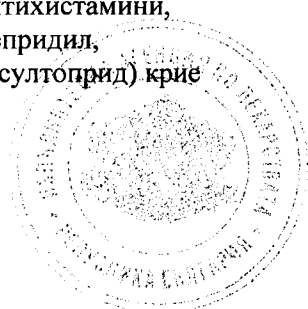
Диуретиците, в това число и индапамид не трябва да се прилагат едновременно с литий, тъй като се повишава риска от развитие на литиева интоксикация поради забавен бъбречен клирънс.

Лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes

Едновременното приложение на индапамид с лекарства, които не са антиаритмични лекарствени продукти, но предизвикват torsades de pointes (астемизол, терфенадин и други антихистамини, интравенозно приложени макролидни антибиотици (еритромицин); винкамин, бепридил, халопантрин (антималариен продукт), пентамидин (противопаразитен продукт), султоприд) крие риск от поява на пристъпни ритъмни нарушения.

Лекарствени комбинации, които изискват предпазни мерки

Системни нестероидни противовъзпалителни средства, карбеноксолон



При едновременно приложение на лекарствения продукт с *индометацин* или *други НПВС* може да се наблюдава понижаване на неговата диуретична и антихипертензивна активност. Същият ефект се наблюдава и при приложението му заедно с *карбеноксолон*. Може да се провокира остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти поради намалена гломерулна филтрация. Необходимо е рехидратиране и проследяване на бъбречната функция в началото на лечението.

Кортикостероиди, тетракозактид

Антихипертензивният ефект на индапамид се намалява при съвместно приложение с *глюкокортикостероиди, тетракозактид* (системно приложение) поради задръжка на вода и натриеви йони от глюकोкортикоидите.

Амфотерицин В интравенозно и лаксативни средства

При съвместно приложение на индапамид с *амфотерицин В интравенозно и лаксативни средства* се повишава рискът от хипокалиемия (адитивен ефект), поради което е необходимо по-често проследяване нивото на калия.

Баклофен

Повишава антихипертензивния ефект на индапамид. Необходимо е да се контролира бъбречната функция в началото на лечението.

Дигиталисови гликозиди

Хипокалиемията може да доведе до поява и усилване на токсичните ефекти на дигиталисовите гликозиди. По време на лечението е необходимо да се контролира нивото на калия в плазмата и при необходимост да се преоцени терапията.

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Възможна е поява на хипокалиемия, а при пациенти с бъбречна недостатъчност и диабет - на хиперкалиемия. Необходимо е да се контролира плазменото ниво на калия, ЕКГ контрол и при необходимост да се направи преоценка на терапевтичното поведение.

АСЕ-инхибитори

Съществува повишен риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност. При необходимост от съвместно приложение дозата на АСЕ-инхибиторите трябва да бъде намалена, особено в началото на лечението. През първите седмици на лечението е необходимо да се контролира серумния креатинин като показател на бъбречната функция.

Антиаритмични средства (соталол и амиодарон)

При лечение с *антиаритмични средства (соталол и амиодарон)* е необходимо повишено внимание поради повишен риск от пристъпни нарушения на сърдечния ритъм, особено при наличие на хипокалиемия, брадикардия или удължаване на QT-интервала.

Метформин

Появата на млечнокисела ацидоза, като възможна нежелана реакция на *метформин*, може да отключи бъбречна недостатъчност при едновременно лечение с диуретици. Метформин не трябва да се назначава при пациенти с клирънс на креатинина 12 mg/l при жени (110 μmol/l) и 15 mg/l (135 μmol/l) при мъже.

Йодсъдържащи контрастни продукти

При дехидратирани пациенти след употреба на диуретици съществува по-висок риск от поява на бъбречна недостатъчност при употреба на *йод-съдържащи контрастни продукти* във високи дози. Необходимо да се предприемат мерки за рехидратация преди прилагането им.

Лекарствени комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Невролептици, трициклически антидепресанти (групата на имипрамин)

Потенцират хипотензивния ефект на индапамид и повишават риска от поява на ортостатична хипотония.

Калциеви соли

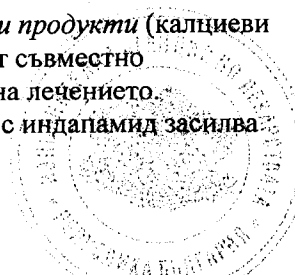
Съществува повишен риск от хиперкалциемия поради понижената бъбречна екскреция на калция.

Други антихипертензивни лекарствени продукти

При съвместна употреба на индапамид с *други антихипертензивни лекарствени продукти* (калциеви антагонисти, бета-блокери) се наблюдава адитивен ефект. При необходимост от съвместно приложение дозата им може да бъде намалена (до 2 пъти), особено в началото на лечението.

Приемът на алкохол, барбитурати или общи анестетици по време на лечение с индапамид засилва риска от поява на ортостатична хипотония.

Курареподобни миорелаксанти



Индапамид, както и останалите диуретици, може да засили нервно-мускулната блокада, предизвикана от курареподобни миорелаксанти.

Циклоспорин

Възможен риск от повишаване стойностите на серумния креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорина, дори при нормално съдържание на вода и натриеви йони.

4.6 Бременност и кърмене

Лекарственият продукт преминава плацентарната бариера и се открива в умбиликалните съдове. Употребата на индапамид по време на бременност крие риск от фетална хипотрофия вследствие на фетоплацентарна исхемия, поява на фетална или неонатална жълтеница, тромбоцитопения и нежелани лекарствени реакции. Поради тези причини назначаването на индапамид, както и другите диуретици, не се препоръчва по време на бременност, въпреки че няма данни за наличие на тератогенно действие при приложение на индапамид.

Индапамид се екскретира в кърмата. В случай, че е наложително приемането на продукта от кърмачки, се препоръчва преустановяване на кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид не оказва влияние върху активното внимание, но в някои случаи могат да настъпят промени в реакциите, във връзка с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или при съчетание на няколко антихипертензивни продукта. Препоръчва се в началото на лечението с индапамид да се избягва шофиране и извършване на работа, изискваща повишено внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), включително единични съобщения.

Сърдечни нарушения

Електрокардиографски и клинични промени, свързани с хипокалиемия, пролонгиран QT интервал, аритмия (брадикардия, предсърдни фибрилации), екстрасистоли, палпитации.

Съдови нарушения

Редки: ортостатична хипотония.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, апластична анемия.

Нарушения на нервната система

Главоболие, възбуда или сънливост, нервност, чувство на напрежение и тревога, раздразнителност, вертиго, инсомния, депресия.

Редки: замъглено виждане, адинамия и мускулни крампи или спазми, свързани с хипохлоремия и алкалоза.

Нарушения на очите

Остра транзиторна миопия, фоточувствителност.

Редки: конюнктивити и ксантопсия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Грипоподобни симптоми, ринит, кашлица. Много редки: пневмонити, респираторен дистрес.

Стомашно-чревни нарушения

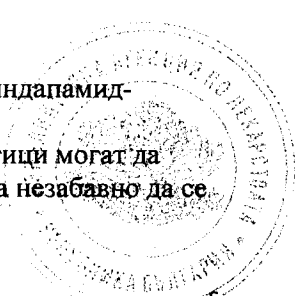
Редки: гадене, сухота в устата, анорексия, констипация, стомашен дискомфорт, диария.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: холестатична жълтеница.

Много редки: панкреатит; абнормни чернодробни показатели, единични случаи на индапамид-индуциран хепатит след продължително лечение.

При нарушена чернодробна функция тиазидите и близки на тях по структура диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия. При поява на такава приложението му трябва незабавно да се преустанови.



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Често уриниране, полиурия, никтурия.

Много редки: повишени серумни концентрации на урея и креатинин.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Импотентност и намаляване на либидото.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Кожни прояви на свръхчувствителност.

Редки: случаи, придружени с треска, пруритус, васкулити, синдром на *Stevens-Johnson*, *pemphigus foliaceus*, булозни ерупции, пурпура, фоточувствителност.

Много редки: свръхпигментация.

Нарушения на метаболизма и храненето

Хипертермия, електролитен и воден дисбаланс - хипохлоремия, хипонатриемия, хипокалиемия, хиперурикемия, хиперкалциемия.

Други

Некротизиращ ангиит, сиаладенит.

4.9 Предозиране

Симптоми

При продължителен прием на високи дози индапамид са възможни: хипокалиемия, хипомагниемия, хипохлоремична алкалоза, хипонатриемия. Рискът от предозиране е повишен при болни със сърдечно-съдова недостатъчност (III-IV клас по NYHA), цироза, съпътстващи бъбречни заболявания, прилагане на бессоленна диета, повръщане и диария. Симптомите включват: гадене, повръщане, стомашно-чревни разстройства, адинамия, нарушения на водно-електролитния баланс. В по-тежки случаи – хипотония, потискане на дишането.

Лечение

При данни за предозиране е необходимо да се отстрани стомашното съдържимо чрез предизвикано повръщане, стомашна сонда и промивка, след което трябва да се проведе стриктен контрол и корекция на нарушения водно-електролитен баланс.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици. Диуретици с умерено действие с изключение на тиазидите. Сулфонамиди, самостоятелно. АТС код: C03BA11

Индапамид е индолово производно на хлорсулфонамида. Понижава тонуса на гладката мускулатура на артериите, като повлиява трансмембрания пренос на калциеви йони и намалява хиперчувствителността на съдовете към норадреналин и ангиотензин, в резултат на което общото периферно съдово съпротивление се понижава.

Салуретичният и диуретичният ефекти са умерено изразени и се свързват с блокиране реабсорбцията на Na^+ , Cl^- , вода и в по-малка степен на K^+ в бримката на *Henle* и проксималните извити каналчета на нефрона.

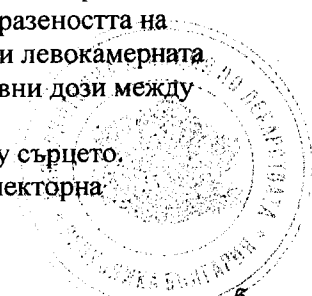
Хипотензивният ефект се демонстрира само в случаите на повишено артериално налягане. Започва да се проявява в края на първата седмица от приема на лекарствения продукт, като достига максимума след 1-3-месечно непрекъснато лечение.

Не повлиява липидната обмяна, не нарушава толерантността към глюкозата.

Стимулира синтеза на PGE_2 и PGI_1 , които притежават съдоразширяващ и хипотензивен ефект, намалява продукцията на свободни и стабилни кислородни радикали, редуцира изразеността на процесите на прекисното окисление на липидите. Намалява микроалбинурията и левокамерната хипертрофия (не само размерите, но и големината на левокамерните стени). В дневни дози между 1,25 mg и 10 mg индапамид проявява дозозависим антихипертензивен ефект.

В дози от 2,5 и 5 mg не притежава значим инотропен или хронотропен ефект върху сърцето.

Индапамид понижава периферната съдова резистентност, без да предизвиква рефлекторна



тахикардия. Продължителният прием на индапамид при пациенти с артериална хипертония не оказва влияние или влияе слабо върху гломерулната филтрация или реналния кръвен ток.

В доза 2,5 mg оказва пролонгиран хипотензивен ефект, без значително повлияване на диурезата. Диуретичните свойства на индапамид се проявяват в доза 5 mg, без значителна промяна в хипотензивната активност.

Индапамид предотвратява появата на тежките усложнения на артериалната хипертензия като мозъчен инсулт, застойна сърдечна недостатъчност и инфаркт на миокарда.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Индапамид се резорбира бързо и напълно в гастроинтестиналния тракт. Пикова плазмена концентрация се наблюдава 0,5-2 часа след перорален прием на еднократна дневна доза и остава относително постоянна в продължение на 8 часа. След четиридневен прием в доза 2,5 mg дневно се достига *steady-state* концентрация от порядъка на 89 µg/l. Абсолютната бионаличност на индапамид след перорален прием на еднократна доза от 5 mg е 93%.

Разпределение

Свързва се с плазмените протеини до 76-79%, а също и с еритроцитите. Обемът на разпределение е висок – 25 до 271 кръвна концентрация и 1101 – плазмена концентрация.

Метаболизъм

Метаболизира се в черния дроб, като притежава изразен *first-pass* ефект.

Екскреция

Приблизително 60 до 70% от приетата доза индапамид се екскретира с урината метаболизиран и само малка част (5-7%) в непроменен вид. Приблизително от 16 до 23% от приложената доза индапамид се екскретира с жлъчката. Времето на полуживот ($t_{1/2}$) е около 14 часа.

Не може да бъде елиминиран чрез хемодиализа, но не кумулира при влошена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

В опити, проведени върху плъхове, мишки и зайци, не се откриват доказателства за увреждане на фертилитета или на фетуса в дози, превишаващи 6,25 пъти терапевтичните при хора. Постнаталното развитие на потомството на плъхове и мишки при предварително третиране на родителите по време на гестацията е протичало нормално.

При изпитвания за канцерогенност, проведени на мишки и плъхове, не се установяват съществени различия в предизвикването на тумори, в сравнение с контролната група. Данните от изследвания за канцерогенност не показват риск за човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, пшенично нишесте; целулоза, микрокристална; повидон К 25, магнезиев стеарат.

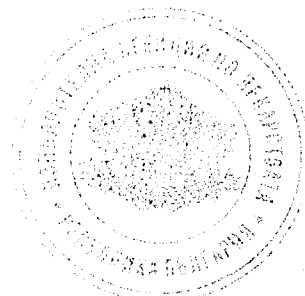
Филмообразуващо покритие: опадрай II бял 33 G28707 (хипромелоза, титанов диоксид, лактоза монохидрат, макрогол 3000, триацетин).

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

По 15 филмирани таблетки в блистер от твърдо, безцветно, прозрачно PVC/алуминиево фолио, по 2 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният 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 НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РУ № 20050107

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

22.02.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2009

