ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КСИПОГАМА®

(XIPAGAMMA®)

Склад:

діюча речовина: xipamid;

1 таблетка містить ксипаміду 10 мг або 20 мг; або 40 мг;

допоміжні речовини:

10 мг: крохмаль, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К 25), цетиловий спирт, лактози моногідрат, кремнію діоксид високодисперсний, магнію стеарат, заліза оксид (III) жовтий (Е 172);

20 мг: крохмаль, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К 25), цетиловий спирт, лактози моногідрат, кремнію діоксид високодисперсний, магнію стеарат;

40 мг: крохмаль, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К 25), цетиловий спирт, лактози моногідрат, кремнію діоксид високодисперсний, магнію стеарат, заліза оксид (III) жовтий (Е 172), індигоїдний фарбник.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху;

таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху;

таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху.

Фармакотерапевтична група. Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТХ С03В А10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ксипамід є діуретичним засобом, що пригнічує реабсорбцію у дистальному канальці нефрону і спочатку призводить до виведення хлору та натрію, потім до збільшення поліурії за рахунок осмотично зв'язаної води. За рахунок збільшення току у дистальному канальці стимулюється секреція калію. Також збільшується виведення бікарбонату, кальцію та магнію. Механізм дії ксипаміду відрізняється від тіазидів, незважаючи на структурну спорідненість. Ксипамід не впливає на ренальну гемодинаміку, на частку гломерулярної фільтрації. Діуретична дія наступає через 1 годину і досягає свого максимуму між 3-ю та 6-ю годиною. Виведення хлору і натрію здійснюється на 12–24-й годині, тому ефекту рикошету немає. Гранична доза ксипаміду становить 5 мг (перорально). При перевищенні 80 мг подальшого салурезу та діурезу немає.

Гіпотензивна дія ксипаміду настає на початку лікування. Максимальний ефект зниження артеріального тиску досягається через 2–3 тижні.

Фармакокінетика. Приблизно через 1 годину досягається максимальна концентрація ксипаміду у плазмі крові. Білковозв'язувальна здатність становить 99 %. Час напіввиведення сягає 7 годин. Пероральна резорбція ксипаміду є повною.

При нирковій недостатності час напіввиведення збільшується до 9 годин, при цирозі печінки, незважаючи на підвищений рівень ксипаміду у плазмі крові, залишається незмінним.

Ренальне виведення незміненої речовини становить 30–40 %. Екстраренальне виведення (загалом близько 2/3 природного ксипаміду) здійснюється наполовину за рахунок глюкуронідації. Неактивний метаболіт, утворюваний таким чином, виводиться нирками, решта – через кишечник.

Клінічні характеристики.

Показання. Артеріальна гіпертензія.

Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки.

Протипоказання.

· **Підвищена чутливість до** ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів лікарського засобу;

· тяжкі порушення функції печінки (прекома та *Coma hepaticum*);

· тяжка ниркова недостатність;

· гіпокаліємія, що не піддається лікуванню;

· тяжка гіпонатріємія;

· гіперкальціємія;

· гіповолемія;

· подагра;

· спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нижченаведені взаємодії, які були зареєстровані під час застосування тіазидних діуретиків та подібних лікарських засобів, які можуть виникнути також при застосуванні ксипаміду.

Комбінація, яку не рекомендується застосовувати:

Літій. При одночасному лікуванні літієм посилюється кардіо- та нейротоксична дія літію. Якщо лікування діуретиками уникнути не можна, потрібно контролювати рівень літію у крові та привести у відповідність дозування.

Комбінації, які вимагають особливих запобіжних заходів:

Речовини, які можуть спричинити тахікардію типу «пірует»:

– клас Іа антиаритмічних засобів (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

– клас ІІІ антиаритмічних засобів (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

– деякі антипсихотичні засоби: фенотіазини (наприклад хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифторперазин), бензоміди (наприклад сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол);

– інші: бепридил, цизаприл, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенно.

Підвищується ризик вентрикулярної аритмії, тахікардії типу «пірует» (при гіпокаліємії).

Контролювати та при необхідності корегувати гіпокаліємію потрібно до того, як розпочато лікування такою комбінацією. Потрібний контроль рівня електролітів плазми крові та контроль ЕКГ.

Переважно необхідно використовувати речовини, які не викликають тахікардію типу «пірует», якщо пацієнт страждає гіпокаліємією.

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, високі дози саліцилової кислоти (> 3 г/добу). Можливе зниження гіпотензивної дії ксипаміду. Ризик гострої ниркової недостатності при дегідратації (клубочкова (гломерулярна) фільтрація). Необхідно слідкувати за достатнім надходженням рідини і контролювати функцію нирок на початку лікування. Лікування високою дозою саліцилату може посилити його токсичну дію на ЦНС.

АПФ-інгібітори. Ризик сильного зниження тиску крові та/або гострої ниркової недостатності з початком лікування АПФ-інгібіторами у пацієнтів з вже існуючим дефіцитом натрію (зокрема при стенозі ниркової артерії).

Якщо лікування ксипамідом при артеріальній гіпертензії призвело до зменшення натрію, необхідно:

– або відмовитися від прийому ксипаміду за 3 дні до початку лікування АПФ-інгібіторами і потім додати ксипамід;

– або розпочати лікування АПФ-інгібіторами з низьких доз і потім поступово збільшувати їх.

При декомпенсованій серцевій недостатності слід розпочинати з дуже низької дози АПФ-інгібіторів.

У кожному разі слід контролювати функцію нирок (визначення креатиніну у крові) у перші тижні лікування АПФ-інгібіторами.

Інші діуретики, антитигіпертензивні препарати, бета-блокатори, нітрати, вазодилататори, барбітурати, фенотіазин, трициклічні антидепресанти, алкоголь.

Гіпотензивна дія ксипаміду може посилюватися.

Інші засоби, які знижують рівень калію: амфотерицин В (внутрішньовенно), глюко- та мінералокортикоїди (системні), тетракосактид, стимулюючі проносні засоби.

Підвищується ризик гіпокаліємії (адитивний ефект). Слід контролювати і коригувати рівень калію у плазмі крові, зокрема при лікуванні серцевими глікозидами.

Баклофен. Посилює зниження артеріального тиску. Необхідно забезпечити достатнє надходження рідини і контролювати функцію нирок на початку лікування.

Серцеві глікозиди. Гіпокаліємія та/або гіпомагнезіємія, що підсилюють токсичні побічні реакції дигіталісних глікозидів. Потрібен контроль калію у крові та ЕКГ.

Комбінації, за яких можливі додаткові взаємодії.

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Навіть якщо ця комбінація вважається доцільною для деяких пацієнтів, вона може спричинити до гіпокаліємію або гіперкаліємію (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або цукровим діабетом). Необхідна перевірка рівня калію в плазмі та ЕКГ, а також коригування терапії при необхідності.

Діуретичні засоби, які сприяють виведенню калію (наприклад, фуросемід), глюкокортикоїди, АКТГ (адренокортикотропний гормон), карбеноксолон, пеніцилін G, амфотерицин або проносні засоби. Одночасне застосування із ксипамідом може призвести до збільшення втрат калію. При одночасному застосуванні ксипаміду і петльових діуретиків (наприклад, фуросемід) ризик розвитку порушень електролітного балансу і балансу рідини збільшується. Потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта.

Метформін. Підвищується ризик лактоацидозу, індукованого метформіном, через можливість функціональної ниркової недостатності при терапії із діуретиками, особливо петльовими діуретиками.

Метформін не застосовують, якщо креатинін у крові становить 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Контрастні засоби з вмістом йоду. При гідратації, спричиненій діуретиками, існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, якщо застосовувати контрастні засоби, що

містять йод (зокрема у великих дозах). Необхідна регідратація перед застосуванням контрастних засобів з вмістом йоду.

Трициклічні антидепресанти (іміпрамін), нейролептики. Гіпотензивна дія та підвищений ризик ортостатичної гіпотензії.

Кальцій (солі). Ризик гіперкальціємії за рахунок зменшення виділення кальцію у сечу.

Циклоспорин, такролімус. Ризик підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

Кортикоїди, тетракосактид (систематичні). Зниження гіпотензивної дії (затримка рідини та натрію за рахунок кортикоїдів).

Цитостатики (наприклад циклофосфамід, фторурацил, метотрексат). Ризик токсичності, зокрема зменшення гранулоцитів.

Антидіабетичні лікарські засоби, лікарські засоби, що знижують рівень сечової кислоти в сироватці, норадреналін, адреналін. Ефект цих препаратів може бути ослаблений при одночасному прийманні із ксипамідом.

Хінідин. Виділення хінідіну може бути скорочено.

Міорелаксанти (алкалоїди типу кураре). Посилений і тривалий ефект міорелаксантів.

Колестипол та колестирамін. Може зменшуватися абсорбція ксипаміду.

Особливості застосування.

Лікарський засіб містить лактозу моногідрат. При рідкісній спадковій непереносимості галактози, лактазній недостатності Лаппа або мальабсорбції глюкози/галактози не можна застосовувати цей лікарський засіб.

Водний та електролітний баланс. Не слід застосовувати ксипамід при електролітному дисбалансі, що не піддається лікуванню, ортостатичному порушенні регуляції артеріального тиску, порушеннях центральної нервової системи, панкреатиті, змінах картини крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), гострому холециститі, при появі васкуліту, при посиленні короткозорості.

При захворюваннях печінки може мати місце печінкова енцефалопатія. У цьому випадку слід негайно припинити прийом лікарського засобу.

При хронічному надмірному застосуванні діуретиків може виникати псевдосиндром Барттера (екстраадренальний гіперальдостеронізм) з набряками. Ці набряки є проявом підвищення реніну з наступним вторинним гіперальдостеронізмом.

Рівень натрію у сироватці крові слід перевіряти перед початком лікування, а потім регулярно, через певні проміжки часу. Оскільки зниження рівня натрію у крові може спочатку перебігати без симптомів, слід постійно контролювати стан пацієнтів, особливо літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки.

Рівень калію у сироватці крові. Під час тривалого лікування ксипамідом може мати місце гіпокаліємія. Сироваткові електроліти (зокрема калій, натрій, кальцій), бікарбонат, креатинін,

сечовина та сечова кислота, а також цукор крові слід регулярно перевіряти. Заміщення калію може бути потрібним пацієнтам літнього віку, у яких не засвоюється достатня кількість калію.

Виникнення гіпокаліємії (рівень калію у крові менше 3,4 мкмоль/л) слід уникати, зокрема, у випадку великої втрати рідини (наприклад унаслідок блювання, діареї або інтенсивного потіння) та у пацієнтів ризику, тобто у пацієнтів літнього віку, виснажених пацієнтів, пацієнтів, які отримували неодноразове медикаментозне лікування, а також у пацієнтів із цирозом печінки та набряками і асцитом, пацієнтів із коронарною хворобою серця та серцевою недостатністю. У таких пацієнтів за рахунок гіпокаліємії підвищується кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик порушень серцевого ритму. Гіповолемія або дегідратація, а також значні електролітні порушення або порушення кислотно-лужного балансу повинні бути на контролі. У разі необхідності потрібно тимчасово припинити лікування препаратом Ксипогама®.

До пацієнтів групи ризику відносять пацієнтів з подовженим інтервалом QT, незалежно від того, вроджені чи набуті вади. Наявність гіпокаліємії та брадикардії сприяє виникненню серйозних серцевих аритмій, зокрема потенційно летальної тахікардії типу по «пірует».

В усіх зазначених вище випадках необхідно частіше перевіряти рівень калію у крові, причому перший аналіз потрібно зробити на першому тижні лікування. Гіпокаліємію слід коригувати.

Рівень кальцію у крові. Лікування тіазидними діуретиками та близькими до них лікарськими засобами може призвести до зменшення виділення кальцію з сечею та значного тимчасового підвищення рівню кальцію у крові. Явна гіперкальціємія може виникати через гіперфункцію паращитовидних залоз.

Перед обстеженням функції паращитовидної залози слід перервати лікування.

Цукор у крові. У хворих на цукровий діабет потрібно перевіряти рівень цукру у крові, зокрема при одночасно наявній гіпокаліємії.

Рівень сечової кислоти. У пацієнтів з гіперурикемією підвищується ризик нападів подагри.

Функція нирок і діуретики. Тіазидні діуретики та їх похідні ефективні в повній мірі при нормальній функції нирок або при невеликому порушенні (рівень креатиніну в сироватці крові < 25 мг/л або < 220 мкмоль/л у дорослих). У літніх пацієнтів рівень креатиніну у сироватці крові повинен відповідати до віку, вазі та статі пацієнта.

Гіповолемія, спричинена втратою рідини або натрію, яку спричинили діуретики на початку лікування, призводить до зменшення клубочкової (гломерулярної) фільтрації. Через це може зрости рівень сечовини та азоту в крові. Ця тимчасова функціональна ниркова недостатність у людей зі здоровими нирками не залишає наслідків, але може посилитивже наявну ниркову недостатність.

Якщо не вдалося відкоригувати електролітний баланс, лікування слід припинити.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування ксипаміду у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами. Оскільки реакція на препарат індивідуальна, швидкість реакції може змінюватися настільки, що здатність до керування автотранспортом, рівновага можуть бути порушені. Це може відбуватися на початку лікування, при збільшенні дози та зміні препаратів.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках.

Доза для лікування набряків може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг.

Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на добу.

Після зняття набряків можна перейти на дозу 20 мг або 10 мг ксипаміду для профілактики рецидивів.

Після тривалого лікування слід поступово припиняти прийом ксипаміду.

Таблетки не розжовуючи запивати достатньою кількістю води (приблизно 1 склянка), краще всього вранці після сніданку.

Порушення функції печінки. При порушенні функції печінки дозування ксипаміду має відповідати ступеню обмеження функції.

Знижена серцева функція. При тяжкій кардіальній декомпенсації резорбція ксипаміду може бути значно обмеженою.

Діти. Дітям застосовувати ксипамід не можна, оскільки безпека та дія препарату для цієї категорії пацієнтів не визначена.

Передозування.

Гострі інтоксикації проявляються насамперед порушенням водного та електролітного балансу

(гіпонатріємія, гіпокаліємія). Клінічними симптомами можуть бути нудота, блювання, різке зниження артеріального тиску, судоми, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, поліурія чи олігурія аж до анурії (за рахунок гіповолемії).

Невідкладні заходи: прийом активованого вугілля. Відновлення водного та електролітного балансу.

У випадках передозування необхідно негайно припинити прийом лікарського засобу і звернутись до лікаря. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (≥ 10 %), часто (≥ 1 %–< 10 %), іноді (≥ 0,1 %–< 1 %), рідко (≥ 0,01 %–< 0,1 %), дуже рідко (<0,01 % або невідомо).

З боку центральної нервової системи та органів зору*:* часто – головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, сухість у роті, пітливість.

З боку серцево-судинної системи**:** часто – ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високих дозах, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії.

З боку травного тракту: часто – абдомінальний біль, спастичний біль у животі, діарея, запор, гострий холецистит за наявності жовчнокам'яної хвороби;

рідко – геморагічний панкреатит;

дуже рідко – жовтуха.

З боку шкіри: алергічні реакції (у т. ч. свербіж, еритема, кропив'янка, хронічна фотосенсибілізація) (припинення терапії).

З боку органів зору: рідко: невеликі порушення зору, посилення вже наявної короткозорості (припинення терапії), хоріоїдний випіт з частотою невідомо.

З боку кровотворних органів та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія (припинення терапії).

Психіатричні розлади: часто – апатія, летаргія, відчуття тривоги, збудження.

Метаболічні порушення: рідко – гіперлідемія. Може проявитися прихований діабет. Підвищеня рівня цукру в крові може вказувати, що пацієнт має діабет.

З боку сечовивідної системи: дуже рідко – гострий інтерстиціальний нефрит.

З боку опорно-рухового апарату: часто – м'язові спазми та судоми.

Електролітний та рідинний баланс: **розлад електролітного та рідинного балансу спостерігається часто під час лікування ксипамідом як результат підвищення виведення рідини та електролітів. Тому необхідно контролювати рівень електролітів (калій, натрій та кальцій).**

Пацієнти дуже часто страждають на гіпокаліємію, що може виражатися у таких симптомах, як

нудота, блювання, зміни на ЕКГ, підвищена чутливість до глікозидів, порушення серцевого ритму або гіпотонія скелетних м’язів**.**

Споживання калію знижується або втрата калію зростає у разі: блювання, при хронічній діареї, при сильному потовиділенні. Наслідком підвищеної ниркової втрати калію може бути гіпокаліємія, яка може проявлятися у вигляді нервово-м’язових симптомів (м’язова слабкість, парестезії, парези), шлунково-кишкових симптомів (блювання, запор, метеоризм), симптомів з боку нирок (поліурія, полідипсія) та кардіологічних симптомів (наприклад порушення генерації імпульсу і провідності серця). Гіпокаліємія тяжкого ступеня може призвести до паралітичного ілеусу, втрати свідомості або коми.

Унаслідок підвищеної втрати натрію у пацієнтів може виникнути гіпонатріємія. Найчастіше спостерігаються такі симптоми гіпонатріємії: апатія, судоми, втрата апетиту, слабкість, сонливість, блювання, сплутаність свідомості.

Підвищення виведення кальцію нирками може призвести до гіпокальціємії. При гіпокальціємії можлива тетанія.

У разі підвищеного виведення нирками магнію зрідка можуть виникати тетанія або серцеві аритмії.

Як наслідок втрати рідини та електролітів при терапії ксипамідом у пацієнтів може розвинутися метаболічний алкалоз або посилюватися вже наявний метаболічний алкалоз.

Збільшення рівня сечової кислоти в крові може призвести до розвитку подагри у пацієнтів, які до цього схильні.

Надмірний діурез може стати причиною дегідратації. Як результат – гіповолемія, гемоконцентрація, зрідка – судоми, втрата свідомості, судинний колапс, запаморочення.

Інші: рідко – анафілактоїдні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3, 5 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Артезан Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/Artesan Pharma GmbH & Co. KG, Germany

Місцезнаходження.

29439, Люхов, Вендландштрасе 1/29439, Luechow, Wendlandstrasse 1.