

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІНДАПАМІД

(INDAPAMID)

Склад:

діюча речовина: індапамід;

1 таблетка містить індапаміду 2,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, кросповідон, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, тальк, гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, покриті плівковою оболонкою таблетки білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Код АТХ. Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди, прості. Код АТХ C03B A11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Індапамід – сульфонамідний діуретик, який фармакологічно споріднений з тіазидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію в кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу і меншою мірою – екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Антигіпертензивна дія індапаміду проявляється при дозах, при яких діуретичний ефект незначний. Більш того, його антигіпертензивна дія зберігається навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі.

Індапамід діє на рівні судин шляхом:

- зменшення скоротливої здатності гладких м'язів судин, що пов'язано зі змінами трансмембранного обміну іонів (головним чином кальцію);
- стимуляція синтезу простагландину PGE₂ та простаглантину PGI₂ (вазодилатор та інгібітор агрегації тромбоцитів).

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Більш того, як показали дослідження різної тривалості (короткої, середньої та довгої) з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, індапамід:

- не впливає на метаболізм ліпідів: тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та холестерину ліпопротеїдів високої щільності;
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидів та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних явищ зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, підвищувати дозу не рекомендується.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Біодоступність індапаміду висока – 93 %.

Максимальна концентрація у плазмі крові (T_{max}) після прийому дози 2,5 мг досягається приблизно через 1-2 години.

Розподіл

Зв'язування з протеїнами плазми – вище 75 %.

Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин).

Під час регулярного прийому лікарського засобу підвищується рівень стабільної концентрації у плазмі (плато) порівняно з концентрацією індапаміду після прийому одноразової дози. Цей рівень концентрації у плазмі крові залишається стабільним тривалий час без виникнення кумуляції.

Виведення

Нирковий кліренс становить 60-80 % загального кліренсу.

Індапамід виводиться переважно у вигляді метаболітів, частка препарату, що виводиться нирками у незміненому вигляді, становить 5 %.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів або до будь-яких допоміжних речовин;
- тяжка ниркова недостатність;
- печінкова енцефалопатія або тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації

Літій. Можливе підвищення рівня літію у плазмі крові та поява симптомів передозування, як і при безсольовій дієті (зниження екскреції літію з сечею). Якщо необхідно призначити діуретик, слід провести ретельний моніторинг рівня літію у плазмі крові та адаптувати дозу літію.

Комбінації, що потребують обережності

Препарати, що можуть спричинити виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»:

- антиаритмічні препарати класу Ia (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні препарати:
 - o фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин);
 - o бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд);
 - o бутирофенони (дроперидол, галоперидол);
- інші лікарські засоби: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенний.

При застосуванні індапаміду з вищезазначеними лікарськими засобами підвищується ризик виникнення шлуночкових аритмій, зокрема *torsades de pointes* – пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (гіпокаліємія є фактором ризику).

Перед призначенням такої комбінації слід перевірити рівень калію та, у разі необхідності, відкоригувати його. Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми та ЕКГ. При наявності гіпокаліємії рекомендовано призначати препарати, що не спричиняють *torsades de pointes*.

Нестероїдні протизапальні препарати (для системного призначення), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази 2, великі дози саліцилатів (≥ 3 г/добу):

- можуть зменшувати антигіпертензивний ефект індапаміду;
- у зневоднених пацієнтів підвищується ризик виникнення гострої ниркової недостатності (через зниження гломерулярної фільтрації). Перед початком лікування необхідно відновити водний баланс та перевірити функцію нирок.

Інгібітори АПФ. Можливе раптове виникнення артеріальної гіпотензії та/або гострої ниркової недостатності у пацієнтів зі зниженим рівнем натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії).

Артеріальна гіпертензія. Якщо попереднє застосування діуретика спричинило зниження рівня натрію, необхідно за 3 доби до початку лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) припинити прийом діуретика та потім, у разі необхідності, відновити терапію діуретиком або розпочати прийом інгібітору АПФ з низької початкової дози із подальшим поступовим її підвищенням.

При *застійній серцевій недостатності* застосування інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози та, можливо, після зниження дози попередньо призначеного діуретика, що виводить калій.

У *будь-якому випадку* необхідно проводити контроль функції нирок (креатиніну плазми) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Препарати, що можуть спричинити гіпокаліємію: глюко- та мінералокортикоїди (для системного призначення), амфотерицин В (внутрішньовенний), тетракозактид, проносні препарати, що стимулюють перистальтику – підвищують ризик виникнення гіпокаліємії (адитивний ефект). Слід контролювати та, у разі необхідності, проводити корекцію калію у плазмі крові, особливу увагу слід приділяти одночасній терапії із серцевими глікозидами. Рекомендується призначати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди. Наявність гіпокаліємії сприяє кардіотоксичності серцевих глікозидів. Слід проводити моніторинг калію у плазмі крові, ЕКГ-контроль та, у разі необхідності, коригувати лікування.

Баклофен посилює антигіпертензивну дію препарату. На початку терапії необхідно відновити водно-електролітний баланс пацієнта та контролювати функцію нирок.

Комбінації, що потребують уваги

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Якщо існує доцільність призначення такої комбінації, не виключається можливість виникнення гіпокаліємії (особливо у хворих на цукровий діабет або із нирковою недостатністю) або гіперкаліємії. Слід проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові, ЕКГ-контроль та, у разі необхідності, коригувати терапію.

Метформін. Підвищується ризик виникнення молочнокислого ацидозу у разі розвитку функціональної ниркової недостатності внаслідок прийому діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби. У разі дегідратації, спричиненої прийомом діуретиків, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при

застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Іміпраміноподібні антидепресанти, нейролептики. Посилення антигіпертензивного ефекту та ризику розвитку ортостатичної гіпотензії за рахунок адитивного ефекту.

Солі кальцію. Можливе виникнення гіперкальціємії внаслідок зниження елімінації кальцію нирками.

Циклоспорин, такролімус. Ризик підвищення креатиніну у плазмі крові без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть у разі відсутності зниження рівня води/натрію.

Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії). Зменшення антигіпертензивної дії індапаміду внаслідок затримки води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів.

Препарати наперстянки.

Гіпокаліємія та/або гіпомагніємія сприяє токсичній дії наперстянки. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові та ЕКГ-контроль та, за необхідності, коригування лікування.

Особливості застосування.

Пацієнти із порушенням функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків може спричинити печінкову енцефалопатію, особливо при порушеннях електролітного балансу. У такому разі прийом діуретиків слід негайно припинити.

Світлочутливість

Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. Якщо є необхідність у повторному призначенні діуретиків, слід захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа.

Баланс води та електролітів

Натрій

Необхідно контролювати рівень натрію у плазмі крові перед початком лікування та надалі – регулярно під час лікування. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, що іноді має серйозні наслідки. Зниження рівня натрію у плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому необхідний регулярний моніторинг. Моніторинг рівня натрію слід

проводити частіше у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із цирозом печінки.

Калій

Зниження рівня калію у плазмі крові з виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Розвиток гіпокаліємії ($< 3,4$ ммоль/л) необхідно попередити у певних категорій пацієнтів високого ризику, таких як пацієнти літнього віку, пацієнти, які недостатньо харчуються, та/або пацієнти, які приймають багато медикаментів, пацієнти із цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю. У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій.

Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», що може призвести до летального наслідку.

В усіх вищезазначених випадках необхідний частіший контроль рівня калію у крові. Перший аналіз потрібно зробити протягом 1-го тижня лікування. У разі виявлення гіпокаліємії слід провести її корекцію.

Гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не вноситься корекція рівня магнію в сироватці крові.

Магній

Було показано, що тіазиди, та пов'язані з ними діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію.

Кальцій

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного і тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Виражена гіперкальціємія може бути наслідком попереднього недіагностованого гіперпаратиреоїдизму. У такому разі лікування слід припинити та перевірити функцію паратиреоїдних залоз.

Глюкоза крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати глюкозу в крові, особливо при наявності гіпокаліємії.

Сечова кислота

У пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти може спостерігатися тенденція до підвищення кількості нападів подагри.

Функція нирок та діуретики

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найефективніші, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними (креатинін плазми крові < 25 мг/л, тобто 220 ммоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові повинен відповідати віку, масі тіла та статі. Гіповолемія, пов'язана з втратою води та натрію внаслідок застосування

діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків в осіб із нормальною функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.

У спортсменів індапамід може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Слід уникати призначення діуретиків вагітним жінкам та ніколи не слід застосовувати їх для лікування фізіологічних набряків вагітних. Діуретики можуть призвести до фетоплацентарної ішемії з ризиком затримки росту плода.

Годування груддю

У період годування груддю застосування індапаміду не рекомендоване через наявність даних щодо його проникнення у грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Індапамід не впливає на пильність, але у разі виникнення небажаних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»), у тому числі симптомів, пов'язаних зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або у разі застосування у комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами може бути порушена.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування: 1 таблетка на добу, бажано вранці. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи, запиваючи водою.

Застосування більш високих доз препарату не призводить до збільшення антигіпертензивного ефекту, але діуретичний ефект зростає.

Ниркова недостатність (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»)

Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними.

Літній вік (див. розділ «Особливості застосування»)

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові повинен відповідати віку, масі тіла та

статі. Пацієнтам літнього віку Індапамід можна призначати, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»)

У разі важкого порушення функції печінки лікування препаратом протипоказане.

Діти.

Індапамід не рекомендовано застосовувати дітям через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування, перш за все, мають прояви водно-електролітних порушень (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Клінічно можливе виникнення нудоти, блювання, артеріальної гіпотензії, судом, сонливості, запаморочення (вертиго), сплутаності свідомості, поліурії або олігурії аж до анурії (що спричинена гіповолемією).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату шляхом промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля з подальшим відновленням водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

Побічні реакції.

Більшість небажаних ефектів, як клінічних, так і з боку лабораторних показників, є дозозалежними.

Найбільш часто повідомляються побічні реакції – гіпокаліємія, реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у осіб зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій та макулопапульозних висипань.

Тіазидоподібні діуретики, у тому числі індапамід, можуть спричинити небажані ефекти, зазначені нижче.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

З боку нервової системи: запаморочення (вертиго), втомлюваність, головний біль, парестезія; непритомність.

З боку серцево-судинної системи: аритмія, артеріальна гіпотензія; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (*torsades de pointes*), що може призвести до летального наслідку (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку травного тракту: блювання; нудота, запор, сухість у роті; панкреатит.

З боку нирок та сечовидільних шляхів: ниркова недостатність.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки; при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання»), гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій: макулопапульозні висипання; пурпура; ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона; можливе загострення існуючого гострого системного червоного вовчака; повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження: подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування діуретиками, раціональність призначення яких має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою або цукровим діабетом; підвищення рівня печінкових ферментів.

Порушення обміну речовин, метаболізму: гіпокаліємія часто.

Під час клінічних досліджень *гіпокаліємія* (калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л) спостерігалась у 2,5 % пацієнтів, у 10 % випадків калій знизився до < 3,2 ммоль/л через 4-6 тижнів лікування. Після 12 тижнів терапії середнє зниження рівня калію у сироватці крові становило 0,41 ммоль/л.

Гіпонартіємія: нечасто.

Гіпохлоремія: рідко.

Гіпомагніємія: рідко

Гіперкальціємія виникає дуже рідко.

Повідомлялося про зниження рівня калію з виникненням гіпокаліємії, зокрема серйозної, у певних категорій пацієнтів високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»); гіпонатріємія із гіповолемією може призвести до виникнення дегідратації та ортостатичної гіпотензії; супутня втрата іонів хлору може спричинити вторинний компенсаторний метаболічний алкалоз (частота та вираженість цього явища низькі).

З боку репродуктивної системи: порушення еректильної функції нечасто.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, захищаючи від світла та вологи, при температурі не вище 25

°С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

«Хемофарм» АД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Белградський шлях б/н, м. Вршац, 26300, Сербія.