

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Індапамід-астрафарм (INDAPAMIDE-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: indapamide;

1 таблетка містить індапаміду 2,5 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; повідон; магнію стеарат; натрію лаурилсульфат; покриття: гіпромелоза 2910, 5 сПз; ПЕГ 6000; титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого кольору. На розламі видно два шари.

Фармакотерапевтична група.

Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди, прості.

Код АТХ С03В А11.

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 та меншою мірою екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Антигіпертензивна дія індапаміду проявляється при дозах, що дають незначний діуретичний ефект. Більше того, його антигіпертензивна дія зберігається навіть у гіпертензивних пацієнтів, 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);

- стимуляції синтезу простагландину PGE_2 та простагландину PGI_2 (вазодилатор та інгібітор агрегації тромбоцитів).

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Більш того, як показали дослідження різної тривалості (короткої, середньої та тривалої) 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 ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Біодоступність індапаміду висока - 93 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому дози 2,5 мг.

Розподіл. Зв'язування з протеїнами плазми крові - вище 75 %. Період напіввиведення - 14-24 години (у середньому 18 годин). При регулярному прийомі підвищується рівень стабільної концентрації індапаміду у плазмі крові (плато) порівняно з концентрацією індапаміду в плазмі крові 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, - 5 %. 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 інших компонентів препарату. Тяжка ниркова недостатність, печінкова енцефалопатія або тяжке порушення функції печінки, гіпокаліємія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендовані комбінації

Літій. Можливе підвищення рівня літію у плазмі крові та поява симптомів передозування, як і при безсольовій дієті (зниження екскреції літію зі 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», такі як, але не обмежуючись:

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

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. Необхідно 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 ЦОГ-2, великі дози ацетилсаліцилової кислоти (більше 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 виникнення раптової артеріальної гіпотензії та/або гострої ниркової недостатності у пацієнтів зі зниженим рівнем натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії).

Артеріальна гіпертензія. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких попереднє застосування діуретика призвело до зниження рівня натрію, необхідно: або за 3 доби до початку лікування інгібітором АПФ припинити прийом діуретика та потім, у разі необхідності, відновити терапію діуретиком; або розпочинати прийом інгібітора АПФ з низької початкової дози з подальшим поступовим збільшенням дози.

При застійній серцевій недостатності. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю розпочинати застосування інгібітора АПФ слід з мінімальної дози та, можливо, після зниження дози попередньо призначеного діуретика, який виводить калій.

У будь-якому випадку необхідно проводити контроль функції нирок (креатиніну плазми крові) під час 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). Потрібно контролювати та у разі необхідності проводити корекцію рівня калію у плазмі крові, особливо при одночасній терапії серцевими глікозидами. Рекомендується призначати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

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

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

Комбінації, які потребують особливої уваги

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Комбінації, що потребують уваги

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен)

Така комбінація не виключає можливості виникнення гіпокаліємії (особливо у хворих на цукровий діабет або з нирковою недостатністю) або гіперкаліємії. Слід проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові та 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 діуретиків. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну плазми крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби: при виникненні дегідратації, що була спричинена 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 ризику розвитку ортостатичної

гіпотензії за рахунок антигіпертензивного ефекту (адитивний ефект).

Солі кальцію: можливе виникнення гіперкальціємії внаслідок зниження елімінації кальцію нирками.

Циклоспорин, такролімус: можливе підвищення креатиніну плазми 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.

Особливості застосування.

Особливі застереження

У пацієнтів із порушеннями функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків, особливо у разі дисбалансу електролітів, може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, яка може прогресувати до печінкової коми. У такому випадку застосування 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 знову призначити діуретики, рекомендовано захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

Допоміжні речовини

Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Запобіжні заходи

Баланс води та електролітів

Натрій плазми.

Необхідно контролювати рівень натрію у плазмі крові перед початком лікування та надалі – регулярно під час лікування. 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. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, що іноді має серйозні наслідки. 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).

Рівень калію у плазмі крові. Зниження рівня калію плазми із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Гіпокаліємія може бути причиною м'язових розладів. Надходила інформація щодо виникнення випадків рабдоміолізу, переважно зі супутньою тяжкою гіпокаліємією. Ризик виникнення 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 лікарських засобів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти зі серцевою недостатністю. У цьому випадку гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій.

Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до груп ризику. У таких пацієнтів гіпокаліємія, як і брадикардія, може спричинити розвиток тяжких порушень серцевого ритму, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може мати летальний наслідок.

У всіх вищезазначених випадках необхідний більш частий контроль рівня калію в крові. Перший аналіз потрібно зробити протягом першого тижня лікування. У разі виявлення гіпокаліємії необхідна її корекція.

Гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може погано піддаватися лікуванню, якщо не вноситься корекція рівня магнію в сироватці крові.

Магній у плазмі крові

Було показано, що тіазиди та пов'язані з ними діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію зі сечею, що може спричинити гіпомагніємію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Рівень кальцію у плазмі крові. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Виражена гіперкальціємія може бути наслідком попереднього не діагностованого гіперпаратиреоїдизму. Лікування слід припинити та обстежити функцію паратиреоїдних залоз.

Рівень глюкози в крові. У пацієнтів із цукровим діабетом особливо важливо контролювати глюкозу крові при наявності гіпокаліємії.

Сечова кислота

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

Функція нирок та діуретики. Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції є незначними (креатинін плазми крові нижче рівня 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові повинен відповідати віку, масі тіла та статі. Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок застосування діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну плазми крові. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків для осіб із нормальною

функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.

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

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів, 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 очі і зазвичай виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинення застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно використати 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.

Вагітність

Дані щодо застосування індапаміду вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 випадків). Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика під час III триместру вагітності може бути зниження об'єму циркулюючої крові вагітної жінки та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого токсичного впливу на репродуктивність. Як запобіжний захід бажано уникати застосування індапаміду під час вагітності.

Період годування груддю

Дані щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатні. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю пов'язують зі зменшенням або навіть пригніченням лактації.

Індапамід не рекомендований у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самців та самок щурів. Впливу на фертильність людини не очікується.

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

Препарат не порушує уваги, але у разі виникнення симптомів, що пов'язані зі зниженням

артеріального тиску, особливо на початку лікування або при комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, може впливати на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Максимальна добова доза – 1 таблетка.

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

Ниркова недостатність

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

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові повинен відповідати віку, масі тіла та статі. Пацієнтам літнього віку лікарський засіб Індапамід-Астрафарм можна призначати, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними.

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У разі тяжкого порушення функції печінки лікування препаратом протипоказане.

Діти.

Препарат не застосовують дітям через недостатність даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Насамперед спостерігаються прояви водно-електролітних порушень (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Можливе виникнення нудоти, блювання, артеріальної гіпотензії, судом, запаморочення, сонливості, сплутаності свідомості, поліурії або олігурії аж до анурії (що спричинена гіповолемією).

Лікування. 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.

Найчастіше повідомляють про побічні реакції – гіпокаліємія, реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у осіб зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій та макулопапульозних висипань.

Під час лікування індапамідом спостерігалися нижчезазначені побічні реакції з такою частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Системи органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота
З боку системи крові та лімфатичної системи	агранулоцитоз	дуже рідко
	апластична анемія	дуже рідко
	гемолітична анемія	дуже рідко
	лейкопенія	дуже рідко
	тромбоцитопенія	дуже рідко
З боку метаболізму та обміну речовин	гіперкальціємія	дуже рідко
	гіпокаліємія (див. розділ «Особливості застосування»)	часто
	гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування»)	нечасто
	гіпохлоремія	рідко
	гіпомагніємія	рідко
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	еректильна дисфункція	нечасто
З боку нервової системи	запаморочення (вертиго)	рідко
	втомлюваність	рідко
	головний біль	рідко
	парестезія	рідко
	непритомність	частота невідома
З боку органів зору	міопія	частота невідома
	хоріоїдальний випіт	частота невідома
	гостра закритокутова глаукома	частота невідома
	розмитий зір	частота невідома
	порушення зору	частота невідома
З боку серця	аритмія	дуже рідко
	пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (<i>torsades de pointes</i>), що може призвести до летального наслідку (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	частота невідома
З боку судинної системи	артеріальна гіпотензія	дуже рідко

З боку травної системи	блювання	нечасто
	нудота	рідко
	запор	рідко
	сухість у роті	рідко
	панкреатит	дуже рідко
З боку гепатобіліарної системи	порушення функції печінки	дуже рідко
	при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)	частота невідома
	гепатит	частота невідома
З боку шкіри та її похідних	реакції гіперчутливості	часто
	макулопапульозні висипання	часто
	пурпура	нечасто
	ангіоневротичний набряк	дуже рідко
	кропив'янка	дуже рідко
	токсичний епідермальний некроліз	дуже рідко
	синдром Стівенса - Джонсона	дуже рідко
	можливе загострення існуючого гострого системного червоного вовчака	частота невідома
	реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»)	частота невідома
З боку нирок та сечовидільної системи	ниркова недостатність	дуже рідко
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	спазми м'язів	частота невідома
	м'язова слабкість	частота невідома
	міалгія	частота невідома
	рабдоміоліз	частота невідома
Дослідження	подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	частота невідома
	підвищення рівня глюкози крові (див. розділ «Особливості застосування»)	частота невідома
	підвищення рівня сечової кислоти в крові (див. розділ «Особливості застосування»)	частота невідома
	підвищення рівня печінкових ферментів	частота невідома

Опис окремих побічних реакцій.

Під час досліджень II та III фаз порівняння 1,5 та 2,5 мг індапаміду аналіз калію в плазмі крові показав дозозалежний ефект індапаміду:

- Індапамід 1,5 мг: калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л спостерігався у 10 % пацієнтів та <

3,2 ммоль/л у 4 % пацієнтів після 4-6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середнє падіння калію в плазмі крові становило 0,23 ммоль/л.

- Індапамід 2,5 мг: калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л спостерігався у 25 % пацієнтів та < 3,2 ммоль/л у 10 % пацієнтів після 4-6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середнє падіння калію в плазмі крові становило 0,41 ммоль/л.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток у блістері, по 1 блістеру в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.