

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІНДАПАМІД-ТЕВА SR

(INDAPAMID-TEVA SR)

Склад:

діюча речовина: індапамід;

1 таблетка містить індапаміду 1,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гліцерин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Індапамід. Код АТХ С03В А11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Індапамід – сульфонамідний діуретик з індовим кільцем, що фармакологічно споріднений із тіазидними діуретиками та призначається для лікування артеріальної гіпертензії. Індапамід діє на рівні нирок і судин.

Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу і меншою мірою – калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез.

Фармакодинамічні ефекти

Клінічні дослідження II-III фази із застосуванням індапаміду у монотерапії продемонстрували, що антигіпертензивний ефект індапаміду триває протягом 24 годин. Діуретичний ефект був помірним. Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та

зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

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.

Як було показано у дослідженнях різної тривалості (короткої, середньої та довгої) з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, індапамід:

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів низької щільності та холестерин ліпопротеїдів високої щільності),
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на цукровий діабет та з артеріальною гіпертензією.

Індапамід діє на рівні судин шляхом:

- зменшення скоротливої здатності гладеньких м'язів судин, що пов'язано зі змінами трансмембранного обміну іонів (головним чином кальцію);
- стимуляції синтезу простагландину PGE_2 та простацикліну PGI_2 (вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів).

Фармакокінетика.

Діюча речовина – 1,5 мг індапаміду міститься у таблетці пролонгованої дії, створеної на основі матриксу. Розподілення індапаміду в системі матриксу забезпечує його рівномірне вивільнення з таблетки.

Абсорбція

Вивільнена фракція індапаміду швидко та повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Прийом їжі дещо підвищує швидкість абсорбції, але не впливає на кількість препарату, що всмокталася.

Максимальна концентрація у плазмі крові після прийому одноразової дози досягається приблизно через 12 годин, подальше застосування препарату зменшує коливання рівня індапаміду у плазмі крові у міждозовому інтервалі. Існують інтраіндивідуальні коливання.

Розподіл

Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79%.

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

Рівень стабільної концентрації досягається через 7 днів. Регулярне застосування не спричиняє кумуляції.

Виведення

Індапамід виводиться із сечею (70% від дози) та фекаліями (22%) у вигляді неактивних метаболітів.

Пацієнти високого ризику

У пацієнтів із нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія у дорослих.

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 потрібне призначення діуретика, необхідно провести ретельний моніторинг рівня літію у плазмі крові та адаптувати дозу літію.

Діуретики. Не рекомендується сумісне застосування індапаміду з діуретиками, які можуть спричинити гіпокаліємію (буметанід, фуросемід, піретанід, тіазиди та ксипамід).

Комбінації, що потребують обережності

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

- антиаритмічні препарати класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
 - антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
 - деякі антипсихотичні препарати:
- фенотіазини (хлорпромазин, циаемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин);

– бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд);

– 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 виникнення *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 виникнення раптової 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 спричиняло зниження рівня натрію, необхідно за 3 доби до початку лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) припинити прийом діуретика та потім при необхідності відновити терапію гіпокаліємічним діуретиком або розпочати прийом інгібітору АПФ з низької початкової дози із наступним 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 виникнення гіпокаліємії: глюко- та мінералокортикоїди (для системного призначення), амфотерицин В (внутрішньовенний), тетракозактид, проносні препарати, що стимулюють перистальтику, підвищують ризик виникнення гіпокаліємії (адитивний ефект). Слід контролювати та при 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 та/або гіпомагніємії сприяє кардіотоксичності серцевих глікозидів. Рекомендовано проводити моніторинг калію, магнію у плазмі

крові, ЕКГ-контроль та при 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 деяким пацієнтам, не виключається можливість виникнення гіпокаліємії або гіперкаліємії (особливо у пацієнтів з цукровим діабетом або із нирковою недостатністю). Слід проводити моніторинг калію у плазмі крові, контроль ЕКГ та при 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 через нирки.

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.

Особливості застосування.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, особливо при порушеннях електролітного балансу. У такому випадку 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 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 регулярний моніторинг є необхідним. 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).

Калій плазми

Зниження рівня калію плазми крові з виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Імовірність розвитку гіпокаліємії ($<3,4$ ммоль/л) має бути попереджена 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 має бути здійснений протягом 1-го тижня лікування.

У разі виявлення гіпокаліємії слід провести її корекцію. Гіпокаліємія, що поєднується з низьким рівнем магнію у сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не скорегувати рівень магнію в сироватці крові.

Магній плазми

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики, включаючи індапамід, можуть збільшувати екскрецію магнію з сечею та призводити до гіпомагніємії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Кальцій плазми

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 обстежити 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 найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними (креатинін плазми крові <25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку креатинін у плазмі крові має бути на рівні, що відповідає 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.

Хороїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Сульфонамідні лікарські засоби або похідні сульфонамідів можуть спричинити ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хороїдального випоту з дефектом поля зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах і зазвичай виникають протягом кількох годин або тижнів після початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору. Первинне лікування включає якнайшвидше припинення прийому лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути необхідним прийняття рішення про проведення швидкого медичного або хірургічного лікування. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть належати наявність в анамнезі алергії на сульфонамід або пеніцилін.

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

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.

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 протипоказаний 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.

Індапамід чинить незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з 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 комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами може бути порушеною.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Дозування

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.

Особливі групи пацієнтів

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

У пацієнтів 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 креатинін у плазмі крові має бути на рівні, що відповідає віку, масі тіла та статі. Пацієнтам літнього віку Індапамід-Тева SR можна призначати, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними.

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

У разі важкого порушення функції печінки лікування препаратом протипоказане.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування препарату Індапамід-Тева SR дітям не встановлено. Дані відсутні.

Передозування.

Індапамід не проявляє токсичності при застосуванні у дозі до 40 мг, тобто в дозі, що в 27 разів перевищує терапевтичну дозу.

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 призначенням активованого вугілля із наступним відновленням водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про виникнення таких побічних реакцій: гіпокаліємія, реакції гіперчутливості, головним чином дерматологічні, у пацієнтів, схильних до розвитку алергічних та астматичних реакцій, і макулопапульозні висипання.

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

Під час лікування індапамідом спостерігалися наступні побічні явища, вказані нижче, 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).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

З боку метаболізму та обміну речовин

Часто – гіпокаліємія (див розділ «Особливості застосування»);

нечасто – гіпонатріємія (див розділ «Особливості застосування»);

рідко – гіпохлоремія, гіпомагніємія;

дуже рідко – гіперкальціємія.

З боку нервової системи

Рідко – запаморочення (вертиго), втомлюваність, головний біль, парестезія;

частота невідома – непритомність.

З боку органів зору

Частота невідома – міопія, розмитість зору, порушення зору, хороїдальний випіт.

З боку серця

Дуже рідко – аритмія;

частота невідома – 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 судинної системи

Дуже рідко – артеріальна гіпотензія.

З боку травної системи

Нечасто – блювання;

рідко – нудота, запор, сухість у роті;

дуже рідко – панкреатит.

З боку нирок та сечовидільної системи

Дуже рідко – ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто – еректильна дисфункція.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко – порушення функції печінки;

частота невідома – при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання»), гепатит.

Розлади з боку шкіри та її похідних

Реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій:

часто – макулопапульозні висипання;

нечасто – пурпура;

дуже рідко – ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона;

частота невідома – можливе загострення існуючого гострого системного червоного вовчака. Повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження

Частота невідома – 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.

Опис окремих побічних реакцій

У II та III фазах досліджень, у яких порівнювали індапамід 1,5 мг та 2,5 мг виявили дозозалежний вплив індапаміду на рівень калію у плазмі крові:

- індапамід 1,5 мг: калій у плазмі крові $<3,4$ ммоль/л спостерігали у 10% пацієнтів та $<3,2$ ммоль/л у 4% пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Після 12 тижнів терапії середнє зниження рівня калію у сироватці крові становило 0,23 ммоль/л;
- індапамід 2,5 мг: калій у плазмі крові $<3,4$ ммоль/л спостерігали у 25% пацієнтів та $<3,2$ ммоль/л у 10% пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Після 12 тижнів терапії середнє зниження рівня калію у сироватці крові становило 0,41 ммоль/л.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Меркле ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.