

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІПАМІД

(IPAMID)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить індапаміду 2,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II Yellow: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; поліетиленгліколь (макрогол); триацетин; хіноліновий жовтий (E 104); титану діоксид (E 171); індигокармін (E 132); жовтий захід FCF (E 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Індапамід – сульфонамідний діуретик, який фармакологічно споріднений із 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);
- стимуляції синтезу простагландину PGE₂ та простацикліну 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 крові – 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 крові (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 лікарського засобу, 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

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

- антиаритмічні лікарські засоби класу Ia (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні лікарські засоби класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні лікарські засоби:
 - фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, 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 у плазмі крові та у разі необхідності – відкоригувати його. Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми крові та ЕКГ. При наявності гіпокаліємії рекомендовано призначати лікарські засоби, що не спричиняють *torsades de pointes*.

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

- можуть зменшувати антигіпертензивний ефект індапаміду;
- у пацієнтів зі зневодненням 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 крові) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

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

Препарати наперстянки. Внаслідок токсичної дії наперстянки можуть розвиватися гіпокаліємія та/або гіпомагніємія. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію, магнію у плазмі крові та ЕКГ-контроль і у разі необхідності — коригувати терапію.

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

Комбінації, що потребують особливої уваги

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом підвищує ризик виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Комбінації, що потребують уваги

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Якщо призначення такої комбінації є доцільним, не виключається можливість виникнення гіпокаліємії (особливо у хворих на цукровий діабет або з 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 рідини та натрію.

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

Особливості застосування.

Пацієнти із порушенням функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків може спричинити печінкову енцефалопатію, особливо при порушенні 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

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа.

Лікарський засіб містить барвник «Жовтий захід FCF» (E110), який може спричинити алергічні реакції.

Баланс рідини 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 моніторинг рівня натрію, який слід проводити регулярно, особливо для пацієнтів літнього віку та для пацієнтів із цирозом печінки. 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

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 пацієнтів групи високого ризику, таких як: пацієнти літнього віку; пацієнти, які недостатньо харчуються, та/або пацієнти, які приймають велику кількість 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 першого тижня лікування. У разі виявлення гіпокаліємії слід провести її корекцію.

Гіпокаліємія, пов'язана з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може погано піддаватися лікуванню, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Магній

Виявлено, що тіазидні та тіазидоподібні діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомagneмію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

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 попередньо не діагностованого гіперпаратиреоїдизму. У такому разі лікування слід припинити та перевірити функцію паратиреоїдних залоз.

Глюкоза крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози 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 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 рідини 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.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Лікарські засоби, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторну міопію 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 остаточної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо потрібно 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.

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 розвинути 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.

Іпамід 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 Іпамід 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 тяжкого порушення функції печінки лікування лікарським засобом протипоказане.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми. 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).

Лікування. Заходи першої допомоги включають швидке виведення лікарського засобу шляхом промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля із подальшим 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 висипи.

Більшість небажаних ефектів, як клінічні симптоми, так і зміни лабораторних показників, є

дозозалежними.

З боку обміну речовин та метаболізму: гіпокаліємія, (див. розділ «Особливості застосування»); гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування»); гіпохлоремія, гіпомагніємія; гіперкальціємія.

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

З боку органів зору: хоріоїдальний випіт, міопія, розмитий зір, порушення зору.

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 шлунково-кишкового тракту: блювання; нудота, запор, сухість у роті; панкреатит.

З боку нирок та сечовидільної системи: ниркова недостатність.

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція (нечасто).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, макулопапульозні висипи; пурпура; ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона; 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.

Опис окремих побічних реакцій.

Під час досліджень II та III фази при порівнянні доз індапаміду 1,5 мг і 2,5 мг було виявлено дозозалежний ефект індапаміду на рівень калію в плазмі крові:

- Індапамід 1,5 мг: рівень калію у плазмі крові < 3,4 ммоль/л спостерігався у 10 % пацієнтів, а < 3,2 ммоль/л — у 4 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в плазмі крові становило 0,23 ммоль/л.
- Індапамід 2,5 мг: рівень калію у плазмі крові < 3,4 ммоль/л спостерігався у 25 % пацієнтів, а < 3,2 ммоль/л — у 10 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в плазмі крові становило 0,41 ммоль/л.

Термін придатності. 4 роки.

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 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua