

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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 СелеКоат™ для нанесення оболонки;

СелеКоат™

*склад:*

– гіпромелоза 2910, 5 сПз;

– ПЕГ 6000;

– титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

Нетіазидні діуретики з помірною діуретичною активністю. Код АТС С03В А11.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Есенціальна гіпертензія.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів або до будь-яких інших компонентів препарату. Тяжка ниркова недостатність, печінкова енцефалопатія та тяжке порушення функції печінки, гіпокаліємія.

**Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування: 1 таблетка (2,5 мг) на добу, бажано вранці. Таблетку слід вживати цілою, не розжовуючи, запиваючи водою. Таблетка не підлягає поділу.

Максимальна добова доза – 1 таблетка.

Застосування вищих доз препарату не призводить до збільшення антигіпертензивного ефекту, діуретичний ефект зростає.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання та терапевтичного ефекту лікування.

Пацієнти з груп ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

**Побічні реакції.**

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

*З боку системи крові:* 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 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 шкіри:* 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 вже наявного гострого системного червоного вовчака; повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

*Лабораторні показники:* 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.

*З боку метаболізму:* гіперкальціємія; зниження рівня калію з виникненням гіпокаліємії, зокрема серйозної, у певних категорій пацієнтів з високим ризиком (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).

### ***Передозування.***

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

*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.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### **Вагітність**

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

#### **Годування груддю**

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

### ***Діти.***

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

### ***Особливості застосування.***

*У пацієнтів із порушенням функції печінки* застосування тiazидоподібних діуретиків може спричинити енцефалопатію, особливо при порушеннях електролітного балансу. В такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

*У пацієнтів літнього віку* креатинін плазми крові має бути на рівні, що відповідає віку, масі тіла та статі пацієнтів. Пацієнтам літнього віку індапамід можна призначати, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції нирок є незначними.

*Ниркова недостатність та діуретики.* Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане. Тiazидні та тiazидоподібні 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). 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.

**Світлочутливість.** Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості у пацієнтів, що приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики. 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.

**Рівень калію в плазмі крові.** Зниження рівня калію плазми із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. 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 ліків, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю. В цьому випадку гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій.

Пацієнти, які мають подовжений QT інтервал вродженого або ятрогенного генезу, також належать до груп ризику. У таких пацієнтів гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку 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.

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

**Натрій плазми.** Будь-який діуретик може спричинити гіпонатріємію, яка іноді має серйозні наслідки. Зниження натрію в плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому регулярний контроль є необхідним. Моніторинг потрібно проводити частіше у пацієнтів літнього віку та із цирозом печінки.

**Рівень кальцію в 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 недиагностованого гіперпаратиреоїдизму. Лікування слід припинити та обережити функцію паратиреоїдних залоз.

**Пацієнти із подагрою.** У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти можлива тенденція до підвищення кількості нападів подагри.

До складу препарату входить **лактоза**, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано його призначати.

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

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Не рекомендовані комбінації***

**Літій:** можливе підвищення рівня літію у плазмі крові та поява симптомів передозування внаслідок зменшення виведення літію (як і при безсольовій дієті). Якщо потрібне призначення діуретика, необхідно проводити ретельний моніторинг рівня літію у плазмі крові та адаптувати його дозу.

#### ***Комбінації, що потребують обережності***

**Препарати, що можуть спричинити torsades de pointes (пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»):**

- антиаритмічні препарати класу Ia (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні препарати:
  - 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.

Підвищується ризик шлуночкових аритмій, зокрема *torsades de pointes* (гіпокаліємія є фактором ризику). Перед призначенням такої комбінації перевіряють рівень калію та за необхідності коригують його. Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми крові та ЕКГ. За наявності гіпокаліємії слід призначати препарати, які не спричиняють *torsades de pointes*.

*Нестероїдні протизапальні препарати* (для системного призначення), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, великі дози саліцилатів (більше 3 г/день):

– 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 із стенозом ниркової артерії). Пацієнтам із 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, за необхідності, відновити терапію діуретиком або розпочинати прийом інгібітору АПФ з низької початкової дози із подальшим поступовим збільшенням дози. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю починати застосування інгібітору 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, одночасне призначення з якими може спричинити гіпокаліємію*: глюко- та мінералокортикоїди (для системного призначення), амфотерицин В (внутрішньовенний), тетракозактид, проносні препарати, що стимулюють перистальтику: підвищення ризику виникнення гіпокаліємії (адитивний ефект). Потрібно контролювати та за необхідності проводити корекцію рівня калію в плазмі крові, особливо при одночасній терапії серцевими глікозидами. Рекомендується призначати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

*Серцеві глікозиди*: наявність гіпокаліємії сприяє кардіотоксичності серцевих глікозидів. Слід проводити моніторинг рівня калію в плазмі крові та ЕКГ-контроль та за необхідності коригувати терапію.

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

### Комбінації, які 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 в плазмі крові та ЕКГ-контроль та за 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.

## **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<sub>2</sub> та простацикліну PG<sub>I</sub><sub>2</sub> (вазодилатор та інгібітор агрегації тромбоцитів).

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Більше того, як показали дослідження різної тривалості (короткої, середньої та тривалої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід :

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцерин, холестерин/ЛПНП та холестерин/ЛПВП),
  - 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 в 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.

## **Фармацевтичні характеристики.**

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

*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 блистері, по 1 блистеру в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

## **Виробник.**

ТОВ «Астрафарм».

**Місцезнаходження.**

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