

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІНДАПЕН

(INDAPEN)

Склад:

діюча речовина: indapamide;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 2,5 мг індапаміду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат;

оболонка: целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кислота стеаринова, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, круглі, двоопуклі, з шорсткуватою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Нетіазидні діуретики з помірною діуретичною активністю. Сульфонаміди, прості препарати. Індапамід.

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 та, меншою мірою, екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Антигіпертензивна дія індапаміду проявляється при дозах, при яких діуретичний ефект незначний. Більше того, його антигіпертензивна дія зберігається навіть у гіпертензивних пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Індапамід має високу ліофільність і діє на рівні судинної стінки, а саме:

– змінює трансмембранну течію іонів (у першу чергу кальцію), що призводить до зменшення скоротливості здатності гладких м'язів у кровоносних судинах; стимулює синтез простагландину PGE₂ і простагландину PGI₂, який є вазодилатором та інгібітором агрегації тромбоцитів). Усе це призводить до зменшення загального опору периферичних судин і артеріол та зумовлює зменшення артеріального тиску.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка серця.

При короткостроковому, середньостроковому та довгостроковому спостереженні за пацієнтами з артеріальною гіпертензією було показано, що індапамід:

– не впливає на метаболізм ліпідів: тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ і холестерину ЛПВЩ;

– не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі цукрового діабету.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування індапамід швидко і повністю всмоктується, пікової концентрації у крові досягає через 1-2 години. Індапамід накопичується в еритроцитах і на 71-79 % зв'язується з білками плазми крові та еритроцитами. Період напіввиведення ($t_{0,5}$) становить приблизно 15 годин. Стан динамічної рівноваги досягається через 4 дні. За рахунок високої розчинності у ліпідах препарат проникає крізь стінки до судин волокон гладких м'язів.

Нирковий кліренс становить 60-80 % від загального кліренсу. Більша частина індапаміду метаболізується, 5-7 % речовини виявляється у сечі у незміненому вигляді. З калом виводиться 20-30 % введеної дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до індапаміду, до будь яких інших компонентів препарату або до інших сульфонамідів. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова енцефалопатія та тяжкі порушення функцій 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 внаслідок зменшення виведення літію (як і при безсольовій дієті). Якщо потрібне призначення діуретика, необхідно проводити ретельний моніторинг рівню літію у плазмі та адаптувати його дозу.

Комбінації, що потребують обережності:

Препарати, що можуть спричинити виникнення torsades de pointes (нароксизмальна шлуночкова тахікардія типу "пірует"):

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

Перед призначенням такої комбінації перевіряють рівень калію та, за необхідності, коригують його. Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми та ЕКГ. При наявності гіпокаліємії слід призначати препарати, які не спричиняють виникнення torsades de pointes.

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

- можуть зменшувати гіпотензивний 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 із гіпонатріємією (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії). Пацієнтам із артеріальною гіпертензією, у яких попереднє застосування діуретика призвело до гіпонатріємії, необхідно: або за три доби до початку лікування інгібіторами АПФ припинити вживання діуретиків та потім, за необхідності, відновити терапію діуретиком, або розпочинати призначення інгібітору АПФ з низької початкової дози із послідуєчим поступовим збільшенням дози. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю починати застосування інгібітору АПФ слід з мінімальної дози, можливо після зниження дози супутнього діуретика, що виводить калій. У будь-якому випадку необхідно проводити контроль функції нирок (креатиніну плазми) протягом перших двох тижнів лікування інгібітором АПФ.

Препарати, одночасне призначення з якими може 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. Рекоменується призначати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди: наявність гіпокаліємії підсилює токсичність серцевих глікозидів. Слід проводити моніторинг калію плазми 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 калію у плазмі крові, ЕКГ-контроль та при необхідності коригувати терапію.

Метформін: підвищується ризик виникнення молочнокислого ацидозу у разі розвитку функціональної ниркової недостатності внаслідок прийому діуретиків і особливо петльових діуретиків. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну 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 прийманням діуретиків, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Іміпраміно-подібні антидепресанти, нейролептики: посилюється ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Солі кальцію: можливо виникнення гіперкальціємії внаслідок зниження елімінації кальцію з нирками.

Циклоспорин, такролімус: можливе підвищення креатиніну плазми без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть при відсутності дефіциту води та натрію.

Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії): зменшення гіпотензивної дії індапаміду через затримку води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів.

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).

Особливості застосування.

У пацієнтів із порушеннями функцій печінки застосування тіазидоподібних діуретиків може привести до розвитку печінкової енцефалопатії. У такому разі застосування індапаміду слід негайно припинити.

Світлочутливість. Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості у пацієнтів, які 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.

Водний та електролітний баланс:

Рівень натрію у плазмі крові

Вимірюють перед початком лікування і надалі регулярно. Лікування будь-якими діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Зниження рівня натрію у плазмі крові спочатку може проходити безсимптомно, тому рекомендований його регулярний контроль; у пацієнтів літнього віку і пацієнтів із цирозом печінки рівень натрію слід вимірювати частіше.

Рівень калію у плазмі крові

При застосуванні тіазидних і тіазидоподібних діуретиків найбільшою є загроза втрати калію з розвитком гіпокаліємії. Ризик розвитку гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) слід попереджувати у певних групах високого ризику, зокрема у пацієнтів літнього віку, виснажених та/або таких, які одержують полімедикаментозну терапію, пацієнтів, хворих на цироз печінки у поєднанні з набряками та асцитом, хворих на ішемічну хворобу серця та з серцевою недостатністю. У таких пацієнтів гіпокаліємія посилює кардіотоксичність препаратів наперстянки і збільшує ризик розвитку аритмій.

Пацієнти з подовженим інтервалом QT також є групою ризику незалежно від того, чи є ця патологія вродженою, чи ятрогенною. У цьому випадку гіпокаліємія, так само як і брадикардія, є чинником, що сприяє розвитку тяжких аритмій, зокрема потенційно летальної тахікардії типу «пірует». У всіх зазначених вище випадках рекомендоване більш часте вимірювання рівня калію у плазмі крові. Перше вимірювання рівня калію у плазмі слід проводити протягом першого тижня від початку лікування. У разі виявлення гіпокаліємії слід проводити її корекцію.

Рівень кальцію у плазмі крові

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть знижувати виведення кальцію із сечею і спричинити незначне тимчасове підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Явна гіперкальціємія може бути наслідком раніше нерозпізаного гіперпаратиреозу. До вивчення функції паращитовидної залози лікування слід відмінити.

Рівень глюкози в крові

У пацієнтів хворих на діабет, особливо при наявності гіпокаліємії, необхідно стежити за рівнем глюкози в крові.

Сечова кислота

У пацієнтів, хворих на гіперурікемію, може підвищитися частота нападів подагри.

Функція нирок і діуретики

Тіазидні і тіазидоподібні діуретики ефективні тільки при нормальній функції нирок або при її мінімальних порушеннях (рівень креатиніну у плазмі нижче 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослого). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові має бути відповідним до віку, маси тіла і статі.

Вторинна гіповолемія внаслідок втрати води і натрію під дією діуретика на початковому етапі лікування може спричинити зниження рівня клубочкової фільтрації. Це може спричинити підвищення рівня сечовини в крові та креатиніну у плазмі крові. При нормальній функції нирок тимчасова функціональна ниркова недостатність не має клінічного значення, проте може підсилити вже існуючу ниркову недостатність.

Спортсмени

Застосування препарату може стати причиною позитивної реакції під час допінг-контролю.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект не збільшується, проте зростає кількість небажаних ефектів. Якщо лікування є недостатньо ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.

До складу препарату входить *лактоза*, тому пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Зазвичай вагітним жінкам слід уникати прийому діуретиків. Діуретики не можна застосовувати для лікування фізіологічних набряків вагітних, тому що може розвинути фетоплацентарна ішемія з ризиком порушення росту плода.

Годування груддю

Індапамід проникає у грудне молоко, тому під час прийому препарату не рекомендується годувати дітей груддю.

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

Під час застосування препарату в окремих випадках можуть виникнути різні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або у випадку комбінації з іншим гіпотензивним засобом. Унаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання та відповіді на лікування.

Пацієнти з груп ризику – див. розділ "*Особливості застосування*".

Діти.

Індапен не рекомендовано застосовувати для лікування дітей та підлітків через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Не підтверджена токсична дія індапаміду у дозі до 40 мг.

Ознаками гострого отруєння є такі водно-електролітні порушення як гіпонатріємія та гіпокаліємія. Передозування індапамідом може супроводжуватися нудотою, блюванням, артеріальною гіпотензією, судорогами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, поліурією або олігурією, яка може перейти в анурію, спричинену гіповолемією.

Початкові заходи включають швидке виведення прийнятих речовин шляхом промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля з наступним відновленням водно-електролітного балансу.

Побічні реакції.

Більшість небажаних ефектів, як клінічних так і з боку лабораторних показників, є дозозалежними. 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, втомлюваність, головний біль, парестезія, вертиго, м'язові судороги, непритомність.

Розлади з боку серцево-судинної системи: аритмія, артеріальна гіпотензія, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsades de pointes), що може призвести до летального наслідку, подовження інтервалу Q-T на електрокардіограмі.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: блювання, нудота, запор, сухість у роті, панкреатит.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: ниркова недостатність.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, при наявності печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини – реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій: макропапульозні висипання, пурпура, ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний некроліз шкіри, синдром Стівенса-Джонсона. Можливе загострення існуючого системного червоного вовчака. Повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості.

Лабораторні показники

Гіпокаліємія: під час клінічних досліджень, проведених з індапамідом 2,5 мг, у деяких пацієнтів через 4-6 тижнів лікування спостерігалось зниження рівня калію у сироватці крові: у 10 % пацієнтів рівень калію був менше 3,4 ммоль/л та у 4 % пацієнтів менше 3,2 ммоль/л. Середнє зниження рівня калію у сироватці крові було 0,23 ммоль/л після 12 тижнів лікування.

Гіперкальціємія.

Гіпонатріємія з гіповолемією може призвести до виникнення дегідратації та ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може спричинити вторинний компенсаторний метаболічний алкалоз.

Під час лікування тіазидними діуретиками можливе збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові: раціональність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою та цукровим діабетом; підвищення рівня печінкових ферментів.

Втрата калію з гіпокаліємією з особливо тяжким перебігом спостерігали у пацієнтів з групи високого ризику.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 або 3, або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Фармацевтичний Завод «Польфарма» С. А., Польща/

Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.