

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ІНДАПАМІД (INDAPAMID)

Склад:

діюча речовина: indapamide;

1 таблетка містить індапаміду 2,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, кросповідон, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, тальк, гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Нетіазидні діуретики з помірною діуретичною активністю.

Код АТС C03B A11.

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 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*».

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, перераховані нижче.

З боку системи крові та лімфатичної системи: 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; *torsade de pointes* – пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (яка може бути летальною) (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 нирок та сечовивідних шляхів: ниркова недостатність.

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

З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій: макропапульозний висип; пурпура; ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний некроліз шкіри, синдром Стівенса-Джонсона. Можливе загострення існуючого системного червоного вовчак. 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 тiazидними та тiazидоподібними діуретиками: раціональність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою та цукровим діабетом; підвищення рівня печінкових ферментів.

Порушення метаболізму та обміну речовин.

Гіпокаліємія. Під час клінічних досліджень гіпокаліємія (калій в плазмі крові < 3,4 ммоль/л) спостерігалась в 10 % пацієнтів та в 4 % пацієнтів калій плазми знизився до < 3,2 ммоль/л через 4-6 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в сироватці крові було 0,23 ммоль/л.

Гіперкальце́мія виникає дуже рідко.

Частота невідома:

- зниження рівня калію із виникненням гіпокаліємії, зокрема серйозної, у певних категорій пацієнтів високого ризику (див. розділ «*Особливості застосування*»);
- гіпонатріємія з 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.

Симптоми передозування (застосування дуже великих доз): перш за все, прояви водно-електролітних порушень (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Можливе виникнення нудоти, блювання, артеріальної гіпотензії, судом, запаморочення, сонливості, поліурії або олігурії аж до анурії (спричиненої гіповолемією). Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату шляхом промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля із подальшим відновленням водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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.

Застосування індапаміду у період годування груддю протипоказане через те, що він проникає у грудне молоко.

Діти.

Не рекомендується застосовувати для лікування дітей через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Особливості застосування.

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тiazидоподібних діуретиків може спричинити виникнення енцефалопатії, особливо у разі порушень електролітного балансу. У такому випадку застосування діуретиків має бути негайно припинене.

Світлочутливість. Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості у пацієнтів, які приймали тiazидні та тiazидоподібні 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.

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

Калій плазми. Зниження рівня калію плазми із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тiazидних та тiazидоподібних діуретиків. Ризик виникнення гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) має бути попереджений 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. У 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 бути летальною.

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. *Глюкоза крові.* У пацієнтів із цукровим діабетом особливо важливо контролювати глюкозу крові при наявності гіпокаліємії.

Натрій плазми. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, яка іноді має серйозні наслідки. Зниження натрію у плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, і тому регулярний моніторинг необхідний та має бути більш частим у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із цирозом печінки.

Кальцій плазми. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі. Виражена гіперкальціємія може бути наслідком попереднього недиагностованого гіперпаратиреоїдизму. Лікування слід припинити та дослідити функцію паратиреоїдних залоз.

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

Ниркова недостатність та діуретики. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найефективніші, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції є незначними (креатинін плазми нижче рівня 25 мг/л, тобто 220 ммоль/л, у дорослих).

Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок застосування діуретиків, на початку лікування призводить до зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну плазми. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у пацієнтів із нормальною функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.

У пацієнтів літнього віку креатинін плазми має бути відповідним до віку, ваги та статі пацієнтів.

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

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

Індапамід не порушує пильність, але у разі виникнення симптомів, пов'язаних зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, може впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з різними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані 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 виникнення torsade de points (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.

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

Нестероїдні протизапальні препарати (для системного призначення), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, великі дози саліцилатів (понад 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 прийом діуретиків та потім, у разі необхідності, відновити терапію діуретиком, або розпочинати призначення 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 разі необхідно проводити контроль функції нирок (креатиніну плазми) під час перших 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: підвищення ризику виникнення гіпокаліємії (адитивний ефект). Необхідно контролювати та за необхідності проводити корекцію калію плазми, 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 калію плазми та ЕКГ-контроль та у разі 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 плазми та ЕКГ-контроль та за 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 застосуванням 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. Посилюється ризик 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 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Індапамід – сульфонамідний діуретик, який фармакологічно споріднений з тiazидними діуретиками.

Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у 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 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 простагландину PGI₂ (вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів).

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Більше того, як було показано у дослідженнях різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід:

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцерин, холестерин/ЛПНЩ та холестерин/ЛПВЩ),
 - не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.
- При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тiazидів та тiazидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.

Фармакокінетика.

Біодоступність індапаміду висока – 93 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (T_{max}) досягається через 1-2 години після прийому дози 2,5 мг.

Зв'язування з протеїнами плазми – вище 75 %.

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

При регулярному застосуванні підвищується рівень стабільної концентрації індапаміду у плазмі крові (плато) порівняно з концентрацією індапаміду у плазмі крові після прийому одноразової дози. Цей рівень концентрації у плазмі крові залишається стабільним тривалий час без виникнення кумуляції.

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: круглі, двоопуклі, покриті плівковою оболонкою таблетки білого кольору.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, захищаючи від світла та вологи, при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

«Хемофарм» АД.

Місцезнаходження.

Белградський шлях б/н, 26300, м. Вршац, Сербія.