

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 (насамперед кальцію), що призводить до зменшення скоротливої здатності гладких м'язів у кровоносних судинах; стимулює синтез простагландину PGE_2 і простацикліну PGI_2 , який є вазодилататором 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.

Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до індапаміду, до будь-яких інших компонентів препарату або до інших сульфонамідів. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова енцефалопатія та тяжкі порушення функції 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 рівня літію у плазмі та адаптувати його дозу.

Комбінації, що потребують обережності:

Препарати, що можуть спричинити виникнення 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, циамамазин, 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 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/добу):

- 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 з 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 інгібітора АПФ з низької початкової дози з послідуєчим поступовим збільшенням дози.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю починати застосування інгібітора 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. Рекомендується призначати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

Препарати наперстянки

Гіпокаліємія і гіпомагніємія сприяють токсичній дії наперстянки. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію, магнію у плазмі крові та ЕКГ-контроль і, якщо потрібно, коригувати лікування.

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

Комбінації, що потребують особливої уваги:

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

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, 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.

Іміпраміноподібні 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.

Особливості застосування.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії, особливо при порушеннях електролітного балансу. 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. 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. Лікування будь-якими діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. 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).

Рівень калію у плазмі крові

Зниження рівня калію у плазмі крові із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. 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 із серцевою недостатністю. У таких пацієнтів гіпокаліємія посилює кардіотоксичність серцевих глікозидів і збільшує ризик розвитку аритмій.

Пацієнти з подовженим інтервалом QT також є групою ризику незалежно від того, чи є ця патологія вроджена, чи ятрогенна. У цьому випадку гіпокаліємія так само, як і брадикардія, є чинником, що спричиняє розвиток 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. Гіпокаліємія, пов'язана з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може погано піддаватися лікуванню, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Магній у плазмі крові

Було показано, що тіазиди та пов'язані з ними діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

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 нерозпізнаного 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 гіперурикемію, може спостерігатися тенденція до підвищення частоти 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 дорослих). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові повинен відповідати віку, масі 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.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією 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 постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно 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.

Період 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 тварин. Впливу на фертильність людини не очікується.

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

Індапен не впливає на швидкість реакції, проте 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.

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

Особливі групи пацієнтів

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

Пацієнтам 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 незначні.

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 Індапен можна призначати, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення незначні.

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

У разі тяжкого порушення функції печінки лікування препаратом протипоказане.

Діти.

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

Передозування.

Не підтверджена токсична дія індапаміду у дозі до 40 мг, що у 16 разів вище терапевтичної дози.

Симптоми

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

Лікування

Початкові заходи включають швидке виведення прийнятих речовин шляхом промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля з наступним відновленням водно-електролітного балансу, в умовах стаціонару.

Побічні реакції.

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

Більшість небажаних ефектів, виявлених як за клінічними ознаками, так і за лабораторними показниками, є дозозалежними.

Побічні явища, які спостерігалися під час лікування індапамідом, зазначені нижче за 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 за наявною інформацією).

З боку системи крові та лімфатичної системи

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

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: вертиго, втомлюваність, головний біль, парестезія.

Частота невідома: непритомність.

З боку органів зору

Частота невідома: міопія, розмитий зір, порушення зору, хоріоїдний випіт.

З боку серцевої системи

Дуже рідко: аритмія.

Частота невідома: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу пірует (*torsades de pointes*), що може призвести до летального наслідку (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

З боку судинної системи

Дуже рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: блювання.

Рідко: нудота, запор, сухість у роті.

Дуже рідко: панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко: порушення функції печінки.

Частота невідома: при наявності печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії, гепатит.

З боку шкіри та її похідних

Часто: реакції гіперчутливості, макулопапульозні висипання.

Нечасто: пурпура.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона.

Частота невідома: можливе загострення існуючого гострого системного червоного вовчака, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Дуже рідко: ниркова недостатність.

Дослідження

Частота невідома: подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»), підвищення рівня глюкози крові (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення рівня сечової кислоти у крові (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення рівня печінкових ферментів.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: еректильна дисфункція.

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.

3 роки.

Не вживати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C 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./

Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

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