ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Індапен SR
(Indapen® SR)

Склад:
діюча речовина: indapamide;
1 таблетка містить індапаміду 1,5 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, карбомери, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк;
оболонка Opadry II Pink (33 G24509): гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол 3000, гліцерол триацетат, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою з модифікованим вивільненням.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, блідо-рожеві, круглі, двоопуклі.

Фармакотерапевтична група. Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Антигіпертензивний засіб. Код АТХ С03В А11.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Індапамід є діуретичним лікарським засобом. Він належить до групи нетіазидних сульфонамідних похідних і містить індолове кільце. За фармакологічними властивостями він близький до тіазидних діуретиків. Подібно до тіазидних діуретиків, діє в проксимальній частині дистальних звитих канальців нефрону, де спричиняє посилене виділення натрію та хлоридів та, меншою мірою, калію і магнію, таким чином збільшуючи обсяг виділюваної сечі.
Гіпотензивна ефективність індапаміду зберігається упродовж 24 годин. Такий ефект властивий дозам з помірною діуретичною дією.
Антигіпертензивні властивості індапаміду полягають у поліпшенні еластичності артерій та зменшенні опору дрібних артерій та загального периферичного опору судин.
Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.
Для тіазидів та тіазидоподібних діуретиків установлена доза, вище якої терапевтичний ефект не посилюється, але водночас зростає імовірність появи побічної дії. Отже, якщо проведене лікування було неефективним, не слід збільшувати дозу лікарського засобу.
Індапамід також не впливає на концентрацію ліпідів (загального холестерину, холестерину з ліпідами низької щільності та тригліцеридів), не порушує метаболізм глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом і артеріальною гіпертензією.
Фармакокінетика.
Всмоктування
Індапамід повільно вивільняється з таблетки та повністю всмоктується у травному тракті. Їжа незначною мірою прискорює всмоктування, але не впливає на кількість абсорбованого лікарського засобу.
Максимального значення концентрація лікарського засобу в сироватці крові досягає приблизно через 12 годин після введення.
Багаторазовий прийом сприяє зниженню різниці концентрації лікарського засобу в сироватці крові в інтервалах між прийомами, але є індивідуальні розходження.

Розподіл
Індапамід на 79 % зв'язується з білками плазми.
Період напіввиведення у фазі елімінації становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин).
Стан насичення досягається через 7 днів. Прийом повторної дози не призводить до накопичення лікарського засобу.
Виведення
Індапамід виводиться з організму переважно із сечею (70 %) та калом (22 %) у вигляді неактивних метаболітів. Лише 5-7 % дози виводиться із сечею в незміненому стані.
У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не відрізняються.

Клінічні характеристики.
Показання.
Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.
Підвищена чутливість до індапаміду та/або до інших компонентів препарату або до інших сульфонамідів.
Тяжка ниркова недостатність.
Печінкова енцефалопатія або інші тяжкі 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 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.
Лікарські препарати, які слід обережно застосовувати одночасно з індапамідом
Лікарські препарати, що впливають на серцевий ритм та спричиняють torsades de pointes:
- група Іа протиаритмічних лікарських засобів (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- група ІІІ протиаритмічних лікарських засобів (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні лікарські засоби:
  фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуорперазин), бензаміди (амісульпірид, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол);
- інші: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин – при внутрішньовенному введенні, галофантрин, пентамідин, мізоластин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін – при внутрішньовенному введенні.

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 та, у разі необхідності, відкоригувати його. Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми та ЕКГ. При наявності гіпокаліємії рекомендовано призначати препарати, що не спричиняють виникнення *torsades de pointes.*
Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (для прийому внутрішньо), у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2 та високі дози саліцилатів (≥ 3 г/добу)

Можливе зниження гіпотензивної дії індапаміду.
Підвищується ризик виникнення гострої ниркової недостатності у зневоднених пацієнтів (знижена клубочкова фільтрація).
Слід контролювати стан гідратації хворого та спостерігати за функцією нирок.
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)
Якщо застосування інгібіторів АПФ розпочинають, коли у пацієнта спостерігається нестача натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії), виникає ризик різкого зниження артеріального тиску та розвитку гострої ниркової недостатності.
Зважаючи на те, що попереднє лікування діуретиками може спричинити нестачу натрію, при первинній *артеріальній гіпертензії* необхідно:
- припинити прийом діуретика за три дні до початку прийому інгібіторів АПФ, а потім, у разі необхідності, повернутися до прийому діуретика або
- розпочинати лікування інгібіторами АПФ з малих доз, поступово підвищуючи їх.

При *застійній серцевій недостатності* лікування слід розпочинати з малих доз інгібіторів АПФ, найкраще після зниження дози діуретика (у разі можливості).
Протягом першого тижня лікування інгібіторами АПФ слід спостерігати за функцією нирок (концентрація креатиніну).
Інші лікарські засоби, що спричиняють гіпокаліємію
Амфотерицин В при внутрішньовенному введенні, глюкокортикостероїди та мінералокортикостероїди (при застосуванні внутрішньо), тетракозактид, проносні лікарські препарати, що стимулюють перистальтику.
Підвищений ризик розвитку гіпокаліємії. Слід контролювати концентрацію калію в сироватці крові, особливо при одночасному лікуванні серцевими глікозидами. Не слід приймати проносні лікарські препарати, які стимулюють перистальтику кишечнику.
Баклофен
Посилює антигіпертензивну дію індапаміду. Слід забезпечити відповідну гідратацію пацієнта і контролювати функцію нирок.
Серцеві глікозиди
Гіпокаліємія є чинником, який сприяє розвитку симптомів токсичності після застосування глікозидів наперстянки, тому слід контролювати концентрацію калію, параметри ЕКГ, а у разі необхідності – змінити лікування.
<u>*Комбіноване лікування, яке потребує уваги*</u>
Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, тріамтерен)
Якщо існує доцільність призначення такої комбінації деяким пацієнтам, не виключається можливість 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
Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз. Ацидоз може розвинутися також при функціональній нирковій недостатності внаслідок застосування діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо концентрація креатиніну в сироватці крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків і 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.
Рентгеноконтрастні йодовмісні засоби
У разі зневоднення, спричиненого діуретиками, підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо після застосування високих доз йодовмісного рентгеноконтрастного засобу. Перед застосуванням такого засобу слід забезпечити належну гідратацію пацієнта.
Трициклічні антидепресанти, нейролептики
Посилення антигіпертензивної дії та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивна дія).
Солі кальцію
Ризик гіперкальціємії внаслідок погіршення виведення кальцію нирками.

Циклоспорин, такролімус
Ризик підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові без зміни концентрації циклоспорину, навіть без нестачі води або натрію.
Кортикостероїди, тетракозатид (приймати внутрішньо)
Зниження антигіпертензивної дії (затримка натрію та води внаслідок дії кортикостероїдів).

Особливості застосування.
У пацієнтів з печінковою недостатністю тіазидоподібні діуретичні лікарські засоби можуть прискорювати розвиток печінкової енцефалопатії. У разі появи симптомів печінкової енцефалопатії прийом індапаміду слід негайно припинити.
Фотосенсибілізація
Можливі алергічні реакції на світло, спричинені застосуванням тіазидних діуретиків і тіазидоподібних лікарських засобів. Якщо під час лікування з'являється реакція фотосенсибілізації, прийом препарату слід припинити. У разі необхідності повторного застосування діуретика рекомендується захищати відкриті ділянки шкіри, на які може діяти сонячне проміння або штучне УФ-опромінення.
Водно-електролітний баланс
Концентрація натрію в сироватці крові
Перед початком лікування, а потім періодично слід контролювати концентрацію натрію в сироватці крові. Будь-яка терапія діуретиками може призвести до гіпонатріємії, іноді з серйозними наслідками. Зменшення концентрації натрію у початковий період може пройти без симптомів, тому також слід регулярно контролювати його концентрацію. В осіб літнього віку або пацієнтів із цирозом печінки такі дослідження слід проводити частіше.
Концентрація калію в сироватці крові
Зниження рівня калію плазми із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Ризик виникнення гіпокаліємії (<3,4 ммоль/л) має бути попереджений у певних категорій пацієнтів високого ризику.
Особливо обережно слід призначати такі препарати хворим, у яких ризик розвитку гіпокаліємії є найвищим, наприклад, особам літнього віку; виснаженим хворим; таким, що приймали багато інших лікарських засобів, пацієнтам з недостатністю харчування; пацієнтам із цирозом печінки, з набряками та асцитом; з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю. При гіпокаліємії зростає кардіотоксичність препаратів наперстянки та ризик виникнення порушень серцевого ритму. До групи ризику належать хворі з подовженим інтервалом QT, незалежно від того, чи це порушення є вродженим, чи ятрогенним. Гіпокаліємія, подібно до брадикардії, сприяє розвитку серйозних порушень серцевого ритму, особливо тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsades de pointes*).
Під час лікування слід регулярно контролювати концентрацію калію в сироватці крові. Перший вимір слід провести у перший тиждень лікування. При розвитку гіпокаліємії слід поповнювати нестачу калію.
Концентрація кальцію в сироватці крові
Тіазидні та тіазидоподібні діуретичні лікарські засоби можуть зменшувати виведення кальцію із сечею, спричиняючи легку тимчасову гіперкальціємію. Виражена гіперкальціємія може бути наслідком нерозпізнаного гіперпаратиреозу. У такому разі слід припинити лікування та обстежити пацієнта щодо функції паращитовидних залоз.
Концентрація глюкози в крові
У пацієнтів із цукровим діабетом, особливо із супутньою гіпокаліємією, слід стежити за концентрацією глюкози в сироватці крові.
Пацієнти з подагрою
У пацієнтів з гіперурикемією може бути тенденція до зростання частоти нападів подагри.
Функція нирок та діуретики
Тіазиди та тіазидоподібні діуретичні препарати є ефективними лише за умови нормальної функції нирок або її незначного порушення (концентрація

креатиніну < 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих). Оцінюючи функцію нирок на підставі концентрації креатиніну, слід враховувати вік, стать і масу тіла пацієнта.
Гіповолемія, спричинена втратою рідини та натрію, яка може виникнути на початку діуретичного лікування, призводить до зниження клубочкової фільтрації, що, у свою чергу, викликає підвищення концентрації сечовини та креатиніну в сироватці крові. Така тимчасова функціональна ниркова недостатність проходить без наслідків у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але водночас може погіршити наявну ниркову недостатність.
Спортсмени
Лікарський засіб може стати причиною недостовірних позитивних результатів антидопінгових тестів у спортсменів.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду 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.

Допоміжні речовини
Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати хворим із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, нестачею лактази (типу Лаппа) або синдромом поганого всмоктування глюкози-галактози.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Індапен SR 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 комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами може бути порушеною.

Спосіб застосування та дози.
Для перорального застосування. Індапед SR застосовувати по 1 таблетці на добу, бажано вранці.
Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою.
При застосуванні більших доз індапамід не чинить більшої антигіпертензивної дії, але водночас посилюється діуретичний ефект.
Ниркова недостатність (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»)

У пацієнтів 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 є незначними.
Літній вік (див. розділ «Особливості застосування»)
У пацієнтів літнього віку креатинін у плазмі крові має бути на рівні, що відповідає віку, масі тіла та статі. Пацієнтам літнього віку Індапен SR 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 препаратом протипоказане.

Діти.
З огляду на відсутність даних з безпеки та ефективності застосовувати лікарський засіб у педіатричній практиці не рекомендується.

Передозування.
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).
Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату шляхом промивання шлунка та/або призначенням активованого вугілля із наступним відновленням водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

Побічні реакції.
Більшість небажаних ефектів, як клінічних, так і з боку лабораторних показників, є дозозалежними. Тіазидоподібні діуретики, у тому числі індапамід, можуть спричинити побічні явища, зазначені нижче, з наступною частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1 /100), рідко (≥ 1/10000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи
Дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.
Неврологічні розлади
Рідко – запаморочення (вертиго), підвищена втомлюваність, головний біль, парестезія;
частота невідома – непритомність.
Кардіальні порушення
Дуже рідко – аритмія, артеріальна гіпотензія;
частота невідома – 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
Нечасто – блювання;
рідко – нудота, запор, сухість у роті;
дуже рідко – панкреатит.
З боку сечовидільної системи
Дуже рідко – ниркова недостатність.
З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко – порушення функції печінки;
частота невідома – при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи *«Особливості застосування»*, *«Протипоказання»*), гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій:
часто – макулопапульозні висипання;
нечасто – пурпура;
дуже рідко – ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона;
частота невідома – можливе загострення існуючого гострого системного червоного вовчака. Повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості (див. розділ *«Особливості застосування»*).

З боку органів зору

частота невідома – міопія, затуманення зору, порушення зору, хоріоїдний випіт.

Дослідження

Частота невідома – подовження інтервалу Q-T 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 обміну речовин, метаболізму

Під час клінічних досліджень гіпокаліємія (калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л) спостерігалась у 10 % пацієнтів, у 4 % випадків калій знизився до < 3,2 ммоль/л через
4-6 тижнів лікування. Після 12 тижнів терапії середнє зниження рівня калію у сироватці крові становило 0,23 ммоль/л.
Дуже рідко: гіперкальціємія.
Частота невідома – зниження рівня калію з виникненням гіпокаліємії, зокрема серйозної, у певних категорій пацієнтів високого ризику (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).

Термін придатності.

2 роки.
Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі нижче 25 °C.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери або 4 блістери у картонній коробці.
По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери або 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.
Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А./
Pharmaceutical Works «POLPHARMA» S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/
19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.