

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Индапамид

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Индапамид

Международное непатентованное наименование: индапамид

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество:

Индапамид – 1,500 мг

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат – 124,500 мг

гипромеллоза – 64,000 мг

повидон К 30 – 8,600 мг

магния стеарат – 1,000 мг

кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил) – 0,400 мг

Состав оболочки:

гипромеллоза – 3,642 мг

титана диоксид – 0,701 мг

глицерол – 0,219 мг

макрогол 6000 – 0,219 мг

магния стеарат – 0,219 мг

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: диуретическое средство.

Код АТХ: C03BA11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Индапамид – гипотензивное лекарственное средство. Относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном

сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выведение почками ионов натрия и хлора и, в меньшей степени, ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и гипотензивным эффектом.

Результаты клинических исследований показали, что при применении индапамида в монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой гипотензивный эффект.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В рамках кратковременных, средней продолжительности и долгосрочных исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией было установлено, что индапамид:

- не оказывает влияния на показатели липидного обмена (триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности);
- не оказывает влияния на обмен углеводов, в том числе у больных сахарным диабетом.

Фармакокинетика

Всасывание

Высвободившийся индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания индапамида, при этом не оказывает влияния на полноту абсорбции. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 12 часов после приема внутрь однократной дозы. При повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме крови в промежутки между приемами препарата сглаживаются.

Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Распределение

Около 79 % препарата связывается с белками плазмы крови. Равновесная концентрация достигается через 7 дней приема препарата. При повторном приеме препарата не наблюдается его кумуляции.

Метаболизм и выведение

Индапамид выводится в форме неактивных метаболитов, преимущественно почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %). Период полувыведения составляет 14-24 часа (в среднем 18 часов).

При *почечной недостаточности* фармакокинетические свойства индапамида не меняются.

Показания к применению

Артериальная гипертензия у взрослых.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонида или к любому из компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); тяжелые нарушения функции печени или печеночная энцефалопатия; гипокалиемия; острое нарушение мозгового кровообращения; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (недостаточно данных по безопасности и эффективности); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Нарушения функции печени и почек, нарушения водно-электролитного баланса; применение у пациентов с увеличенным интервалом QT на ЭКГ; применение у ослабленных пациентов или получающих одновременно терапию препаратами, которые могут увеличивать интервал QT (смотри раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); асцит, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и/или уратным нефролитиазом).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического воздействия на репродуктивную функцию.

В качестве меры предосторожности, рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

Период грудного вскармливания

Данных о проникновении индапамида или его метаболитов в грудное молоко у человека недостаточно. У новорожденного при этом может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонида и гипокалиемия. В связи с этим, риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Индапамид близок к тиазидным диуретикам, прием которых вызывает уменьшение количества грудного молока или даже подавление лактации.

Не следует применять индапамид в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность самок и самцов крыс.

Предположительно, влияние на фертильность у человека отсутствует.

Способ применения и дозы

Применяется внутрь по 1 таблетке в сутки, желательно утром; таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

При лечении пациентов с артериальной гипертензией увеличение дозы препарата не приводит к увеличению антигипертензивного действия, но усиливает диуретический эффект.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (смотри разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)

Применение противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в полной мере эффективны только у пациентов с нормальной функцией почек или с минимальными ее нарушениями.

Пациенты с нарушением функции печени (смотри разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)

Применение противопоказано пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста (смотри раздел «Особые указания»)

У пожилых пациентов следует контролировать содержание креатинина в плазме крови с учетом возраста, массы тела и пола. Лекарственный препарат Индапамид можно назначать пожилым пациентам с нормальной функцией почек или только с минимальными ее нарушениями.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Безопасность и эффективность применения индапамида у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, характеризуется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны центральной нервной системы: редко – астения, головная боль, парестезия, вертиго; частота неизвестна – обморок.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – нечеткое зрение, нарушение зрения, миопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – аритмия, выраженное снижение АД; частота неизвестна – аритмия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (смотри разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – рвота; редко – тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко – гиперкальцемия; частота неизвестна – гипонатриемия, снижение концентрации калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска (смотри раздел «Особые указания»).

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – почечная недостаточность.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение функции печени; частота неизвестна – возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (смотри разделы «Противопоказания» и «Особые указания»), гепатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям, макулопапулезная сыпь; нечасто – геморрагический васкулит; очень редко – ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; частота

неизвестна – у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания.

Частота неизвестна – описаны случаи реакций фоточувствительности (смотри разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Лабораторные показатели: частота неизвестна – увеличение интервала QT на ЭКГ (смотри раздел «Особые указания»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Передозировка

Индапамид даже в очень высоких дозах (до 40 мг, то есть в 27 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия.

Симптомы острого отравления связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Также могут отмечаться тошнота, рвота, выраженное снижение артериального давления, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия вплоть до анурии (вследствие гиповолемии).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нежелательные сочетания лекарственных средств

- Препараты лития:

При одновременном применении индапамида и препаратов лития, также как и при соблюдении бессолевой диеты, может наблюдаться повышение концентрации лития в плазме крови вследствие снижения его экскреции, сопровождающееся появлением признаков передозировки. При необходимости диуретические препараты могут применяться в сочетании с препаратами лития, при этом следует контролировать содержание лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания препаратов, требующие особого внимания

- Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»:
 - антиаритмические препараты I А класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
 - антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
 - некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);
 - другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин (в/в), астемизол.

Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно аритмии типа «пируэт» (фактором риска является гипокалиемия). Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать ее до начала комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль уровня электролитов плазмы крови, показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо использовать препараты, не вызывающие аритмию типа «пируэт».

- Нестероидные противовоспалительные препараты системного действия, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки):

Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида. Существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале терапии тщательно контролировать функцию почек.

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ):

Назначение ингибиторов АПФ пациентам со сниженным содержанием натрия в крови (особенно пациентам со стенозом почечной артерии) сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности.

Пациентам с *артериальной гипертензией* и, возможно, сниженным вследствие приема диуретиков содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:

- за 3 дня до начала терапии ингибитором АПФ прекратить прием диуретика.

В дальнейшем, при необходимости, прием диуретика можно возобновить;

- или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз, с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.

При хронической сердечной недостаточности терапию ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков.

Во всех случаях в первую неделю приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме крови).

- Другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды при системном применении, тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника:

Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим постоянный контроль концентрации калия в плазме крови и, при необходимости, ее коррекция. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

- Баклофен:

Отмечается усиление гипотензивного эффекта. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

- Сердечные гликозиды:

Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания препаратов, требующие внимания

- Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или у пациентов с сахарным диабетом).

Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

- Метформин:

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

- Йодсодержащие контрастные вещества:

В случае обезвоживания организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

- Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):

Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

- Соли кальция:

При одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками.

- Циклоспорин, такролимус:

Возможно увеличение содержания креатинина в плазме крови без изменения концентрации, циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

- Кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном применении):

Снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Особые указания

Нарушения функции печени

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени, особенно в случае нарушения водно-электролитного баланса, возможно развитие печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В этом случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Реакции фоточувствительности

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (смотри раздел «Побочное действие»). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема лекарственного препарата рекомендуется прекратить лечение. Если повторное назначение диуретика признано необходимым, рекомендуется защищать открытые участки от солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей типа А.

Водно-электролитный баланс

- *Содержание ионов натрия в плазме крови*

До начала лечения необходимо определить концентрацию ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Необходим постоянный контроль концентрации ионов натрия, так как первоначально снижение концентрации натрия в плазме крови может быть бессимптомным. Более частый контроль концентрации ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста (смотри разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Любой диуретический препарат может вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям.

Гипонатриемия в сочетании с гиповолемией могут быть причиной обезвоживания и ортостатической гипотензии.

Сопутствующее снижение концентрации ионов хлора в плазме крови может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота развития и степень выраженности этого эффекта незначительны.

- *Содержание ионов калия в плазме крови*

При терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками основной риск заключается в снижении концентрации калия в плазме крови и развитии гипокалиемии. Необходимо предотвращать развитие гипокалиемии ($< 3,4$ ммоль/л) у пациентов группы повышенного риска: пациентов пожилого возраста, истощенных и/или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает кардиотоксичность сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

Пациенты с увеличенным интервалом QT, как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами относятся к группе риска.

Гипокалиемия, также, как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию тяжелой аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Во всех описанных выше случаях необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови, более часто, чем обычно. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения.

При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

- *Содержание кальция в плазме крови*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками и приводить к незначительному и временному повышению уровня кальция в плазме крови. Истинная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Следует прекратить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез.

- *Содержание глюкозы в плазме крови*

Важно контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

- *Мочевая кислота*

У пациентов с гиперурикемией может увеличиваться риск развития приступов подагры.

- *Диуретические препараты и функция почек*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого

возраста нормальный уровень креатинина в плазме крови рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

Следует учитывать, что в начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей воды и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. Такая транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет клинического значения у пациентов с нормальной функцией почек, однако может усугублять уже имевшуюся до начала лечения почечную недостаточность.

- *Спортсмены*

Спортсменам следует обратить внимание на то, что действующее вещество, входящее в состав лекарственного препарата Индапамид, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Действие веществ, входящих в состав препарата Индапамид, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако, у некоторых пациентов в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность к управлению транспортными средствами или другими механизмами может быть снижена.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата:

Владелец регистрационного удостоверения, производитель:

АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

Юридический адрес: 633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зятыкова, д. 18.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

Интернет: www.pfk-obnovlenie.ru

Адрес места производства:

г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80,

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

Директор по регистрации

АО «ПФК Обновление»

Е.В. Кустова