

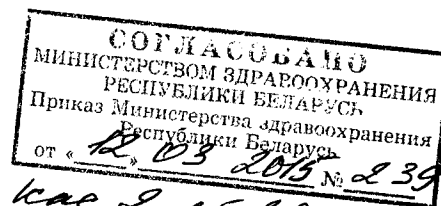
Инструкция по медицинскому применению (информация для специалиста)

1. Название лекарственного препарата
Индапен Ретард

2. Общая характеристика
Международное непатентованное название
Индапамид

Описание

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, бледно-розовые, круглые, двояковыпуклые.



кае 2 05.02.2015

3. Состав лекарственного препарата

1 таблетка содержит:

Активное вещество: индапамида 1,5 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбомер, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк; *оболочка:* гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат, макрогол 3000, глицерина триацетат, оксид железа желтый (Е 172), оксид железа красный (Е 172), оксид железа черный (Е 172).

4. Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 1,5 мг

5. Фармакотерапевтическая группа

Диуретики. Сульфонамиды

Код АТХ: C03BA11

6. Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Индапамид является диуретическим лекарственным препаратом. Он относится к группе тиазидных сульфонамидных производных и содержит индоловое кольцо. По фармакологическим свойствам он близок к тиазидным диуретикам. Подобно тиазидным диуретикам, он действует в проксимальной части дистальных извитых канальцев нефрона, где вызывает увеличение секреции натрия и хлоридов и в меньшей степени калия и магния, увеличивая, таким образом, объем выделяемой мочи и снижая артериальное давление.

Исследования II и III фазы показали, что гипотензивная эффективность индапамида сохраняется в течение 24 часов.

Этот эффект отмечается при применении доз, вызывающих умеренное диуретическое действие.

Антигипертензивные свойства индапамида связаны с улучшением податливости артерий и уменьшением сопротивления артериол и общего периферического сопротивления сосудов.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Для тиазидов и тиазидоподобных диуретиков установлена доза, выше которой терапевтический эффект не усиливается, в то же время увеличивается появление нежелательных эффектов. Поэтому не следует увеличивать дозу лекарственного препарата, если проводимое лечение является неэффективным.

При проведении курсов лечения различной продолжительности (короткий, средний и длительный) у пациентов с гипертонией показано, что индапамид:

- не оказывает пагубного влияния на метаболизм липидов: триглицеридов, ЛПНП-холестерина и ЛПВП-холестерина;
- не нарушает метаболизм углеводов, даже у пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Фармакокинетика

Всасывание

Высвобождающийся из таблетки индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища незначительно ускоряет всасывание, но не влияет на количество абсорбированного лекарственного препарата.

Максимальная концентрация лекарственного препарата в плазме обнаруживается приблизительно через 12 часов после приема.

Многократный прием способствует уменьшению различий в концентрации лекарственного препарата в плазме, в периодах между приемами. Существуют индивидуальные различия.

Распределение

Индапамид связывается с белками плазмы на 79%.

Период полувыведения в фазе элиминации составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов).

Стационарное состояние отмечается спустя 7 дней. Повторение дозы не приводит к кумуляции лекарственного препарата.

Выведение

Индапамид выводится из организма в основном с мочой (70%) и с калом (22%) в форме неактивных метаболитов. Только от 5 до 7% дозы выводится в неизменной форме с мочой.

Пациенты из групп высокого риска

Фармакокинетические параметры не изменяются у пациентов с почечной недостаточностью.

7. Показания к применению

Артериальная гипертензия.

8. Способ применения и дозы

Внутрь.

По 1 таблетке в сутки, лучше принимать препарат утром. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой и не следует разжевывать.

В больших дозах индапамид не проявляет более сильного антигипертензивного действия, в то же время усиливается салуретическое действие.

Пациенты с почечной недостаточностью

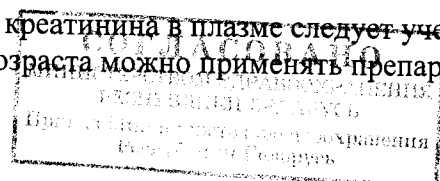
При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин.) применение препарата противопоказано. Тиазидные диуретики и тиазидоподобные лекарственные препараты максимально эффективны при нормальной функции почек или только при легкой степени недостаточности.

Пациенты с нарушением функции печени

В случае тяжелых нарушений функции печени применение лекарственного препарата противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста при оценке уровня креатинина в плазме следует учесть возраст, массу тела и пол. У пациентов пожилого возраста можно применять препарат



Индапен Ретард, если функция почек не нарушена или поражение почек проявляется в незначительной степени.

Дети и подростки

Учитывая отсутствие данных, касающихся безопасности и эффективности, не рекомендуется применение лекарственного препарата у детей и подростков.

9. Побочное действие

Большинство клинических и лабораторных нежелательных эффектов зависит от дозы. Тиазидоподобные диуретические лекарственные препараты, включая индапамид, могут вызывать следующие нежелательные эффекты:

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$); неизвестна (частота появления не может быть определена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Редко: головокружение, чувство усталости, головная боль, парестезии.

Частота неизвестна: обморок.

Нарушения со стороны сердца:

Очень редко: аритмия, артериальная гипотензия.

Частота неизвестна: *torsade de pointes* (потенциально смертельная).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто: рвота.

Редко: тошнота, запоры, сухость в ротовой полости.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень редко: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: нарушения функции печени.

Частота неизвестна:

- возможность развития печеночной энцефалопатии на фоне печеночной недостаточности;
- гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Реакции повышенной чувствительности в основном на коже у пациентов, предрасположенных к появлению аллергических реакций:

Часто: пятнисто-папулезная сыпь.

Нечасто: пурпура.

Очень редко: вазомоторный отек и (или) крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Частота неизвестна: возможно обострение симптомов сопутствующей системной красной волчанки.

Отмечены случаи фотосенсибилизации.

Диагностические исследования:

Частота неизвестна:

- удлинение интервала QT на ЭКГ;
- повышенная концентрация мочевой кислоты и глюкозы в крови во время лечения. У пациентов с сахарным диабетом или подагрой необходимо с особой осторожностью рассмотреть целесообразность применения диуретических лекарственных препаратов;
- повышение активности печеночных ферментов.

СОГЛАСОВАНО
Министр здравоохранения Республики Беларусь
Директор Института, обеспечивающего
Регистрацию лекарственных средств
3

Нарушения обмена веществ и энергии:

В клинических исследованиях гипокалиемия (уровень калия в плазме $< 3,4$ ммоль/л) была отмечена у 10% пациентов, а $< 3,2$ ммоль/л – у 4% больных после 4 до 6 недель лечения. По истечении 12 недель лечения среднее снижение уровня калия составляло 0,23 ммоль/л.

Очень редко: гиперкальциемия.

Частота неизвестна:

- потеря калия с гипокалиемией, особенно серьезная у пациентов из группы высокого риска;
- гипонатриемия с гиповолемией, вызывающая дегидратацию и ортостатическую гипотензию. Сопутствующая потеря ионов хлора может привести к вторичному компенсированному метаболическому алкалозу; частота встречаемости и интенсивность данного действия не являются значимыми.

10. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к индапамиду, прочим сульфаниламидам или какому-либо вспомогательному веществу.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Печеночная энцефалопатия или другие тяжелые нарушения функции печени.
- Гипокалиемия.

11. Передозировка

Не подтверждено токсическое действие индапамида в дозе до 40 мг, то есть приблизительно 27-тикратно больших, чем терапевтическая доза.

Симптомы острого отравления возникают в связи с нарушениями водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Могут отмечаться тошнота, рвота, снижение артериального давления, мышечные судороги, головокружение, усталость, дезориентация, полиурия или олигурия до анурии (вследствие гиповолемии). В случае передозировки необходимо провести промывание желудка или ввести активированный уголь, а также восстановить водно-электролитный баланс в стационарных условиях.

12. Меры предосторожности при медицинском применении*Особые предупреждения*

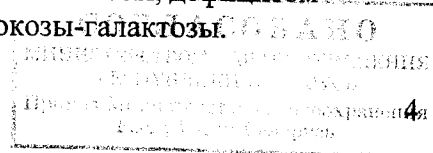
У пациентов с печеночной недостаточностью тиазидоподобные диуретические лекарственные препараты могут вызывать развитие печеночной энцефалопатии, особенно при нарушении электролитного обмена. Применение диуретических препаратов следует немедленно прекратить в случае появления симптомов печеночной энцефалопатии.

Фоточувствительность

Описаны случаи фотосенсибилизации, связанные с применением тиазидных диуретиков и других препаратов с подобным действием. Если реакция фотосенсибилизации появится во время лечения, рекомендуется отменить лекарственный препарат. Если возникнет необходимость в повторном применении диуретика, рекомендуется защищать поверхность кожи, подверженную воздействию солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового облучения.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу и не должен применяться у пациентов с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы (типа Лаппа) или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.



Меры предосторожности при применении– **Водно-электролитный баланс**– *Концентрация натрия в плазме*

Перед началом лечения препаратом, затем в регулярных временных интервалах необходимо контролировать концентрацию натрия в плазме. Любая терапия диуретиками может привести к гипонатриемии, иногда с серьезными ее последствиями. Уменьшение концентрации натрия в начальный период может быть бессимптомным, поэтому также необходим его регулярный контроль, более частый у лиц пожилого возраста или у пациентов с циррозом печени.

– *Концентрация калия в плазме*

Потеря калия и гипокалиемия являются основным риском при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов, у которых риск развития гипокалиемии ($<3,4$ ммоль/л) является максимально высоким, например, у лиц пожилого возраста, истощенных пациентов, леченных многими лекарственными препаратами, у пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В случае гипокалиемии повышается опасность кардиотоксичности препаратов наперстянки и риск развития нарушений сердечного ритма.

В группе риска находятся пациенты с удлинённым интервалом QT, независимо от того, является это нарушение врожденным или ятрогенным. Гипокалиемия, так же как и брадикардия, способствует развитию серьезных нарушений сердечного ритма, особенно потенциально смертельной формы тахикардии *torsades de pointes*. Частое определение уровня калия в плазме является необходимым для всех представленных выше ситуаций. Первое определение уровня калия в плазме необходимо выполнить в течение первой недели лечения. В случае появления гипокалиемии необходимо восполнять дефицит ионов калия.

– *Концентрация кальция в плазме*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретические лекарственные препараты могут снижать выведение кальция с мочой, вызывая незначительную транзиторную гиперкальциемию. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием нераспознанного гиперпаратиреоза. В таком случае необходимо прервать лечение и провести обследование пациента на предмет оценки функции паращитовидных желез.

– **Концентрация глюкозы в крови**

У пациентов с сахарным диабетом, особенно у лиц с сопутствующей гипокалиемией, необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы в крови.

– **Концентрация мочевой кислоты**

У пациентов с гиперурикемией существует тенденция к увеличению частоты приступов подагры.

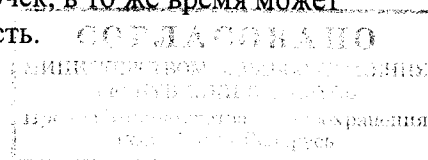
– **Функция почек и диуретические лекарственные препараты**

Тиазиды и тиазидоподобные диуретические лекарственные препараты проявляют эффективность только в случае нормальной функции почек или нарушении ее функции только в легкой степени (уровень креатинина ниже 25 мг/л, то есть 220 мкмоль/л у взрослых).

Оценивая функцию почек на основании концентрации креатинина, необходимо учитывать возраст, пол и массу тела пациента.

Гиповолемия, вторичная по отношению к потере воды и натрия, индуцированная диуретиками в начале лечения, вызывает снижение скорости клубочковой фильтрации. Может также вызвать повышение уровня мочевины в крови и креатинина в плазме.

Такая транзиторная функциональная почечная недостаточность проходит без последствий у пациентов с нормальной функцией почек, в то же время может усугубить уже имеющуюся почечную недостаточность.



– Спортсмены

Лекарственный препарат может вызвать положительные результаты антидопинговых тестов у спортсменов.

Применение во время беременности и в период кормления грудью

Согласно общепринятому правилу следует избегать применения диуретиков у беременных женщин. Нельзя их применять с целью лечения физиологических отеков, появляющихся в период беременности. Диуретики могут приводить к фетоплацентарной недостаточности и угрозе нарушения развития плода.

Индапамид может быть применен во время беременности только в случае крайней необходимости, однако перед его назначением врач должен собрать у пациентки анамнез, касающийся беременности или ее планирования.

Индапамид выделяется с грудным молоком. По этой причине не рекомендуется применение препарата в период кормления грудью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или обслуживать механизмы

Во время применения лекарственного препарат Индапен Ретард, особенно в начале лечения или во время применения дополнительно другого антигипертензивного лекарственного препарата, могут появиться симптомы, связанные с падением артериального давления. В такой ситуации способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов может нарушаться.

13. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, которые не следует применять одновременно с индапамидом

Литий

Наступает увеличение уровня лития в плазме с симптомами передозировки, также как в случае низкосолевого питания (уменьшенное выведение лития с мочой).

Если необходимо одновременное применение диуретического препарата, следует контролировать уровень лития в плазме и модифицировать дозу препарата.

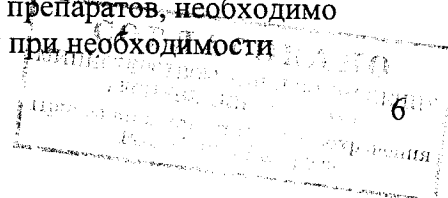
Лекарственные препараты, которые следует с осторожностью применять с индапамидом

Лекарственные препараты, влияющие на сердечный ритм, вызывающие torsades de pointes

- группа Ia антиаритмических лекарственных препаратов (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- группа III антиаритмических лекарственных препаратов (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические лекарственные препараты:
 - производные фенотиазина (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин);
 - производные бензамида (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд);
 - производные бутирофенона (дроперидол, галоперидол);
- прочие препараты: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин при внутривенном введении, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин при внутривенном введении.

Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes* (гипокалиемия является предрасполагающим фактором).

В случае необходимости применения этих лекарственных препаратов, необходимо наблюдать пациента на предмет развития гипокалиемии и при необходимости



корректировать концентрацию калия. Необходимо контролировать концентрацию электролитов в плазме и параметры ЭКГ.

В случае появления гипокалиемии, следует применять лекарственные препараты, не вызывающие риск развития *torsades de pointes*.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (для приема внутрь), в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2 и высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки)

Вероятность уменьшения гипотензивного эффекта индапамида.

Повышается риск острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов (сниженная клубочковая фильтрация). С начала лечения следует контролировать состояние гидратации пациента и мониторировать функцию почек.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Начало лечения ингибиторами АПФ пациентов с недостатком ионов натрия (особенно в случае стеноза почечной артерии) связано с риском внезапной гипотензии и риском развития острой почечной недостаточности.

При артериальной гипертензии лечение диуретиками может вызвать дефицит натрия, поэтому следует:

- отменить диуретик за три дня до начала приема ингибиторов АПФ, а затем, если это необходимо, вернуться к приему диуретика, не сберегающего ионы калия;
- или начать лечение ингибиторами АПФ с малых доз, а затем постепенно их повышать.

При застойной сердечной недостаточности лечение следует начать с очень маленьких доз ингибиторов АПФ, лучше всего после снижения дозы диуретика, не сберегающего ионы калия (если это возможно).

Во всех случаях необходимо проводить мониторинг функции почек (концентрация креатинина) в течение первой недели лечения ингибиторами АПФ.

Другие лекарственные препараты, вызывающие гипокалиемию: амфотерицин В при внутривенном введении, глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды (при применении внутрь), тетракозактид, слабительные лекарственные препараты, стимулирующие перистальтику

Повышенный риск развития гипокалиемии (аддитивное действие). Необходимо проводить мониторинг концентрации калия в плазме, особенно во время одновременного лечения препаратами наперстянки. Следует принимать слабительные лекарственные препараты, не стимулирующие перистальтику кишечника.

Баклофен

Усиливает гипотензивный эффект индапамида.

Необходимо обеспечить адекватную гидратацию пациента и в начале лечения контролировать функцию почек.

Гликозиды наперстянки

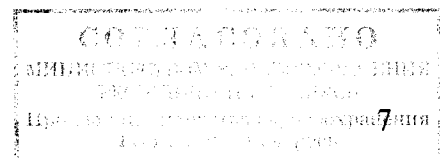
Гипокалиемия является фактором, предрасполагающим к развитию симптомов токсичности после применения гликозидов наперстянки, поэтому необходимо контролировать концентрацию калия, параметры ЭКГ, а при необходимости – модифицировать лечение.

Комбинации, которые следует обдумать:

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Рациональная комбинация этих препаратов, полезная для некоторых пациентов, не исключает риск развития гипокалиемии (особенно в случае пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии. Необходимо контролировать концентрацию калия в плазме и проводить ЭКГ-исследования, а в случае необходимости, следует изменить способ лечения.

Метформин



Повышен риск появления лактатного ацидоза, вызванного метформином, в связи с возможной функциональной почечной недостаточностью в результате применения диуретиков, особенно петлевых. Не следует назначать метформин, если концентрация креатинина в сыворотке превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

В случае обезвоживания, вызванного диуретиками, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно после применения высоких доз йодсодержащего рентгеноконтрастного средства. Перед использованием такого средства необходимо обеспечить надлежащую гидратацию пациента.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики

Усиление антигипертензивного действия и риск появления ортостатической гипотонии (аддитивное действие).

Кальций (соли кальция)

Риск гиперкальциемии в результате сниженного выведения кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Риск увеличения концентрации креатинина в сыворотке без изменения концентрации циклоспорина, даже если не отмечается дефицит воды и (или) натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (вводимые внутрь)

Снижение гипотензивного эффекта (задержка натрия и воды вследствие действия кортикостероидов).

14. Условия и срок хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

15. Условия отпуска

Отпуск из аптек по рецепту.

16. Упаковка

По 10, 14 и 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки PVC/PVDC и фольги алюминиевой. По 3 или 6 контурных упаковок по 10 таблеток, по 2 или 4 контурных упаковок по 14 таблеток или по 15 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в коробку из картона.

17. Информация о производителе

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19

83-200 Старогард Гданьски

Польша

