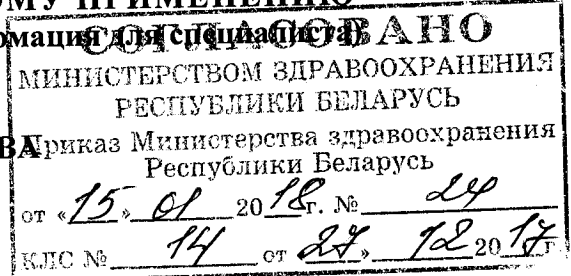


ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (информация для специалистов)



1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
Индапен, 2,5 mg, таблетки, покрытые оболочкой

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: индапамид (*Indapamide*)

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглой двояковыпуклой формы с немного шероховатой поверхностью.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество: индапамид 2,5 мг

Вспомогательные вещества:

ядро таблетки: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат;

оболочка: гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, кислота стеариновая, титана диоксид (E 171).

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Диуретики с низким потолком дозы, исключая тиазиды. Сульфонамиды.

Код АТХ: С03ВА11

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Фармакодинамика

Индапамид является нетиазидовым сульфонамидом, содержащим индоловое кольцо. Применяется в качестве диуретика.

При дозе 2,5 мг в день индапамид снижает артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией.

В исследованиях, целью которых было определение зависимости эффективности от дозы, отмечено, что при дозе 2,5 мг в день гипотензивный эффект является максимальным, а диуретическое действие проявляется субклинически.

Индапамид в дозе 2,5 мг в день уменьшает гиперреактивность сосудов на адреналин у пациентов с гипертонической болезнью и уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и артериальное сопротивление.

В гипотензивном действии участвует внепочечный механизм, о чем свидетельствует наличие гипотензивного эффекта у пациентов с артериальной гипертензией, у которых отсутствуют функции почек.

Сосудистый механизм действия индапамида охватывает:

- снижение сократительной способности волокон гладких мышц сосудов путем влияния на транспорт (в основном кальция);

- расширение сосудов в результате интенсификации синтеза простагландинов ПГЕ₂, а также простаглицлина ПГИ₂, расширяющего стенки сосудов и ингибирующего агрегацию тромбоцитов;
- усиление расширяющего действия брадикинина на сосуды.

Препарат снижает артериальное давление постепенно.

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

- уменьшает гипертрофию левого желудочка сердца;
- не оказывает негативного влияния на метаболизм липидов: триглицеридов, ЛПНП-холестерина и ЛПВП-холестерина;
- не нарушает метаболизм глюкозы, даже у пациентов с артериальной гипертензией болеющих сахарным диабетом. Нормализации артериального давления крови и значительное уменьшение микроальбуминурии наблюдались после продолжительного применения индапамида у пациентов с артериальной гипертензией, болеющих сахарным диабетом.

Применение индапамида в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (бета-адреноблокаторами, веществами, блокирующими кальциевый канал, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) улучшает контроль повышенного артериального давления у большей, в процентном отношении группы пациентов, по сравнению с группой пациентов, у которых проводилась монотерапия.

6.2 Фармакокинетика

Индапамид быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа. Прием пищи не влияет на степень всасывания препарата.

Индапамид накапливается в эритроцитах и связывается с белками плазмы и эритроцитами на 79%. Проникает в гладкие мышцы сосудов благодаря высокой растворимости в жирах.

После приема однократной пероральной дозы, 70% дозы выводится через почки и 23% – с калом.

Индапамид метаболизируется в значительной степени и только 7% выводится с мочой в неизмененном виде в течение 48 часов после приема.

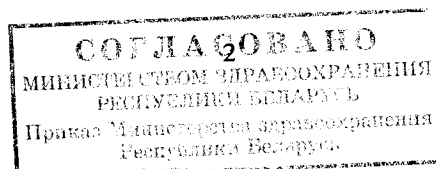
Период полувыведения ($t_{0,5\beta}$) составляет приблизительно 15-18 часов. Стационарное состояние отмечается спустя 4 дня.

6.3 Доклинические данные о безопасности

При пероральном введении лекарственного препарата разным видам животных в дозах от 40 до 8000 раз превышающих терапевтические дозы, установлено усиление диуретического эффекта индапамида. Основные симптомы интоксикации индапамидом после внутривенного или интраперитонеального введения были связаны с его фармакологическими свойствами, например, брадипноз, расширение периферических сосудов. Индапамид не оказывает мутагенного или канцерогенного действия.

7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия.



8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые

Принимать внутрь по 1 таблетке (2,5 мг) в сутки, утром.

Действие препарата Индапен наступает постепенно, максимального антигипертензивного эффекта можно достичь только спустя несколько месяцев с момента начала лечения. Не рекомендуется применять дозы препарата Индапен выше 2,5 мг в сутки, так как это не приведет к дальнейшему снижению артериального давления крови, а может усилиться диуретическое действие препарата. Если применение препарата Индапен по 1 таблетке раз в сутки достаточным образом не снизит артериальное давление, врач может назначить другие антигипертензивные препараты. Индапен можно применять в комбинации с β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, метилдопой, клонидином и другими блокаторами адренергических рецепторов. Не рекомендуется применение препарата Индапен с диуретиками, которые могут вызвать гипокалиемию.

После отмены препарата Индапен не возникает эффект гипертензии «отдачи».

Пациенты с почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин.) применение препарата противопоказано.

Тиазидные диуретики и тиазидоподобные лекарственные средства наиболее эффективны при нормальной функции почек или если функция почек нарушена в незначительной степени.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста при оценке содержания креатинина в плазме следует учитывать возраст, массу тела и пол. У пациентов пожилого возраста можно применять препарат Индапен, если функция почек не нарушена или нарушена только в незначительной степени.

Пациенты с нарушением функции печени

В случае тяжелых нарушений функции печени применение лекарственного средства противопоказано.

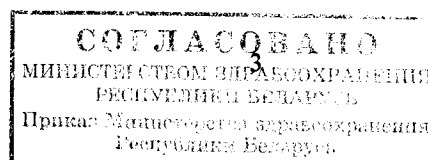
Дети и подростки

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

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Большинство клинических и лабораторных нежелательных реакции зависит от дозы. Тиазидоподобные диуретические лекарственные средства включая индапамид могут вызывать следующие нежелательные побочные реакции: 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 ($< 1/10\ 000$); частота 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: расстройства сердечного ритма, 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 подкожных тканей

Реакции повышенной чувствительности, в основном на коже, у пациентов предрасположенным к появлению аллергических и астматических реакций.

Часто: пятнисто-папулезная сыпь.

Нечасто: пурпура.

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

Частота неизвестна: возможность обострение симптомов сопутствующей системной красной волчанки, реакции фотосенсибилизации.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

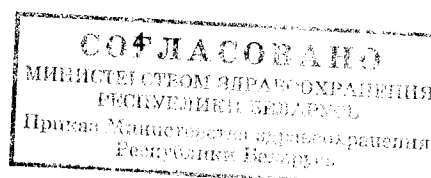
Частота неизвестна: удлинение интервала QT на ЭКГ, повышенная концентрация мочевой кислоты и глюкозы в крови во время лечения (у пациентов с сахарным диабетом или подагрой необходимо с особой осторожностью рассмотреть целесообразность применения диуретических препаратов), повышение активности печеночных ферментов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

В клинических исследованиях гипокалиемия (содержание калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л) наблюдалась у 25% пациентов, а у 10% пациентов содержание калия составляло < 3,2 ммоль/л после 4-6 недель лечения. После лечения в течении 12 недель содержание калия в плазме крови снизилось в среднем на 0,41 ммоль/л.

Очень редко: гиперкальциемия.

Частота неизвестна: потеря калия и развитие гипокалиемии, особенно значимая у пациентов, относящихся к группе высокого риска, гипонатриемия, сопровождающаяся



гиповолемией, вызывающая дегидратацию и ортостатическую гипотензию. Одновременная потеря ионов хлора может привести к вторичному метаболическому алкалозу компенсаторного характера, вероятность и тяжесть данного эффекта не являются значимыми.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

После выпуска лекарственного средства в обращение большое значение имеют сообщения о подозреваемых побочных реакциях препарата. Они дают возможность проводить постоянный мониторинг соотношения пользы к риску при применении лекарственного средства. Медицинский персонал должен сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций.

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к индапамиду, другим сульфонидам или к какому-либо вспомогательному веществу препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (анурия).
- Печеночная энцефалопатия или другие тяжелые нарушения функции печени.
- Гипокалиемия.

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не подтверждено токсическое действие индапамида в дозе до 40 мг, то есть приблизительно 16-тикратно превышающей терапевтической дозы.

Симптомы острого отравления возникают в связи с нарушениями водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Могут отмечаться тошнота, рвота, снижение артериального давления, мышечные спазмы, головокружение, сонливость, дезориентация, полиурия, олигурия приводящая к анурии (вследствие гиповолемии).

В случае передозировки необходимо провести промывание желудка или назначить активированный уголь, а также восстановить водно-электролитный баланс в условиях стационара.

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Особые предупреждения

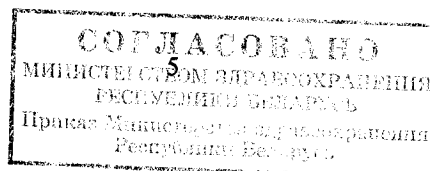
У пациентов с печеночной недостаточностью тиазидоподобные диуретические лекарственные средства могут вызывать развитие печеночной энцефалопатии, особенно при нарушении электролитного обмена. Применение диуретических препаратов следует немедленно прекратить в случае появления симптомов печеночной энцефалопатии.

Фоточувствительность

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

Меры предосторожности при применении

Водно-электролитный баланс



- Содержание натрия в плазме

Перед началом лечения препаратом, а затем регулярно необходимо контролировать концентрацию натрия в плазме. Любое лечение диуретиками может привести к гипонатриемии, иногда с серьезными последствиями. Снижение содержания натрия в плазме в начальный период может быть бессимптомным, поэтому требуется его регулярный контроль. У пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени эти исследования необходимо выполнять чаще (смотри разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

- Содержание калия в плазме

В ходе лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию калия в плазме. Снижение содержания калия и гипокалиемия являются основным риском при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Следует предотвращать развитие гипокалиемии (<3,4 ммоль/л) особенно у некоторых групп пациентов повышенного риска, например, пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов, пациентов, леченных многими лекарственными препаратами, пациентов с циррозом печени, пациентов с отеками и асцитом, пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В случае гипокалиемии повышается опасность кардиотоксичности препаратов наперстянки и риск появления 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 – *torsade de pointes*.

Во всех указанных выше ситуациях необходим более частый мониторинг содержания калия в плазме. Первое измерение содержания калия в плазме необходимо выполнить в течение первой недели лечения.

В случае гипокалиемии следует возместить дефицит калия.

- Содержание кальция в плазме

Тиазидные и тиазидоподобные диуретические лекарственные средства 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 функции паращитовидных желез.

Содержание глюкозы в крови

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

Мочевая кислота

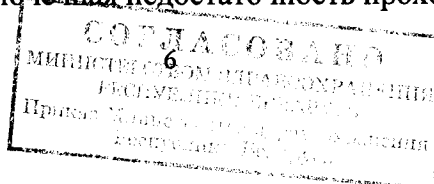
У пациентов с гиперурикемией существует тенденция к увеличению частоты приступов подагры.

Функция почек и диуретические лекарственные средства

Тиазиды и тиазидоподобные диуретические лекарственные средства проявляют эффективность только в случае нормальной функции почек или при ее незначительном нарушении (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, обусловленная потерей воды и натрия, вызванная диуретиками в начале лечения, приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может привести к повышению содержания 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

Лекарственное средство может вызвать положительные результаты антидопинговых тестов у спортсменов.

Применение во время беременности и в период кормления грудью

Беременность

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.

Грудное вскармливание

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы

Во время применения препарата Индапен, особенно в начале лечения или во время дополнительного применения другого антигипертензивного препарата, могут появиться симптомы, связанные со снижением артериального давления. В такой ситуации способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов может быть нарушена.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лекарственные средства, которые не следует применять одновременно с индапамидом

Литий

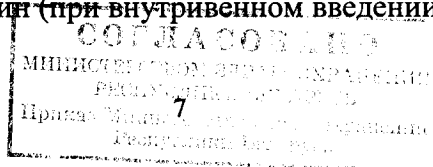
Повышение уровня лития в плазме с симптомами передозировки, как в случае низкосолевой диеты (сниженное выведение лития с мочой).

Если необходимо одновременное применение соли лития и диуретического препарата, необходимо контролировать содержания лития в плазме и соответственно корректировать дозы.

Лекарственные средства, которые следует с осторожностью применять с индапамидом

Препараты, влияющие на сердечный ритм, вызывающие *torsade de pointes*

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



Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно *torsade de pointes* (гипокалиемия является предрасполагающим фактором). В случае необходимости применения этих препаратов необходимо наблюдать пациента на предмет развития гипокалиемии и при необходимости корректировать уровень калия. Необходимо контролировать уровень электролитов в плазме и показатели ЭКГ.

В случае появления гипокалиемии, следует применять лекарственные средства, не вызывающие риск развития torsade de pointes.

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

Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида.

Повышается риск острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов (снижение клубочковой фильтрации). Необходимо контролировать состояние гидратации пациента и проводить мониторинг функции почек.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Назначение ингибиторов АПФ пациентам с дефицитом ионов натрия (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии) связано с риском внезапной артериальной гипотензии и риском развития острой почечной недостаточности.

Учитывая то, что при артериальной гипертензии лечение диуретиками может вызвать дефицит натрия, следует:

- прекратить применение диуретика за 3 дня до начала приема ингибиторов АПФ, а затем, если это необходимо, вернуться к приему диуретика, не сберегающего калий

или

- начать лечение ингибиторами АПФ с низких доз, а затем постепенно их повышать.

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

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

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

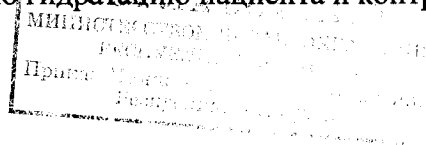
Повышенный риск развития гипокалиемии (аддитивное действие). Необходимо проводить мониторинг уровня калия в плазме крови, особенно во время одновременного лечения препаратами наперстянки. Рекомендуется принимать слабительные средства, которые не стимулируют перистальтику кишечника.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект индапамида.

Необходимо обеспечить адекватную гидратацию пациента и контролировать функцию почек с начала лечения.

Гликозиды наперстянки



Гипокалиемия является фактором, предрасполагающим к развитию симптомов токсичности после применения гликозидов наперстянки, поэтому необходимо контролировать уровень калия, проводить 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 риска развития гипокалиемии (особенно в случае пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии. Необходимо контролировать уровень калия в плазме и показатели ЭКГ, а в случае необходимости пересмотреть способ лечения.

Метформин

Повышенный риск появления лактоацидоза, вызванного метформинем, связанного с возможным нарушением функции почек, вызванным применением 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 при использовании высоких доз йодсодержащего рентгеноконтрастного средства. Перед использованием такого средства необходимо обеспечить надлежащую гидратацию пациента.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики

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

Кальций (соли кальция)

Риск гиперкальциемии в результате сниженного выведения кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Риск повышения содержания креатинина в плазме, без изменения уровня циклоспорина, даже если не отмечается дефицит воды и (или) натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (вводимые внутрь)

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

14. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

