УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «____»_____20__г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Индапамид

Международное непатентованное название
Индапамид

Лекарственная форма, дозировка
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2.5 мг.

Фармакотерапевтическая группа
Сердечно-сосудистая система. Диуретики. Диуретики с умеренно выраженной активностью, исключая тиазиды. Сульфонамиды простые. Индапамид.
Код АТХ С03ВА11

Показания к применению
Индапамид показан для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

Перечень сведений, необходимых до начала применения
Противопоказания
- гиперчувствительность к активному веществу, другим производным сульфонамидам или к любому из вспомогательных веществ лекарственного препарата
- тяжелая почечная недостаточность
- печеночная энцефалопатия или тяжелое нарушение функции печени
- гипокалиемия
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Необходимые меры предосторожности при применении

Пациент должен проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать препарат Индапамид.

Особые меры предосторожности при применении

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 первоначальное снижение концентрации натрия в плазме крови может быть бессимптомным. Более частый контроль показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста. 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 или асцитом, пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у таких пациентов усиливает кардиотоксичность сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

Пациенты с удлинением интервала QT, как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами, относятся к группе риска. Гипокалиемия, как и брадикардия является состоянием, способствующим развитию тяжелой аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, более часто чем обычно. Первое измерение концентрации ионов калия в плазме крови должно быть выполнено в первую неделю от начала лечения.

Во всех указанных выше ситуациях выявление гипокалиемии требует ее коррекции. Гипокалиемия, обнаруженная в связи с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может плохо поддаваться лечению, если не вносится коррекция уровня магния в сыворотке крови.

Содержание магния в плазме крови

Было показано, что тиазиды и связанные с ними диуретики, включая индапамид, увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

Содержание кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками, приводя 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 уровень 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 имеющуюся до начала лечения почечную недостаточность.

Хориоидальный выпот / Острая миопия / Вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии тиазидным / тиазидоподобным диуретиком. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появление симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием тиазидного / тиазидоподобного диуретика. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное

лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на производные сульфонамида и пенициллины в анамнезе.

Реакции фоточувствительности

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. 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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Не следует применять одновременно с индапамидом

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 быть использованы в сочетании с препаратами лития, при этом следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Следует с осторожностью применять с индапамидом

Лекарственные препараты, способные вызвать *torsade de pointes* (полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»)

- антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилиум);
- некоторые антипсихотические препараты:
  - производные фенотиазина (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин),
  - производные бензамида (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд),
  - производные бутирофенона (дроперидол, галоперидол),
  - другие антипсихотики (пимозид).

Другие препараты: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (при внутривенном введении), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин (при внутривенном введении), метадон, астемизол, терфенадин.

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.
Повышение риска развития желудочковых аритмий, в частности полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).
Перед назначением комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами следует провести исследование с целью выявления гипокалиемии и при необходимости провести коррекцию. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль уровня электролитов в плазме крови, показателей ЭКГ.
У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».
Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г/сутки)
Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида.
У обезвоженных пациентов существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения клубочковой фильтрации. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале терапии тщательно контролировать функцию почек.
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)
Назначение ингибиторов АПФ пациентам с изначально сниженной концентрацией ионов натрия в крови сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (в частности, у пациентов со стенозом почечной артерии).
Пациентам с *артериальной гипертензией* и возможно сниженной, вследствие предшествующего применения диуретиков, концентрацией ионов натрия в крови, необходимо:
- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием некалийсберегающего диуретика можно возобновить;
- или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз, с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.
При хронической сердечной недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует начинать с самых низких доз с возможным предварительным снижением доз некалийсберегающего диуретика.
Во всех случаях в первые недели 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, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. 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 уровень калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Комбинации, которые требуют особого внимания

Аллопуринол

Совместное применение с индапамидом может повышать риск развития реакции гиперчувствительности при лечении аллопуринолом.

Комбинации требующее 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 концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно петлевых, повышает риск развития индуцированного метформином молочнокислого ацидоза.

Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме крови 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, нейролептики

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

Кальций (соли)

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

Циклоспорин, такролимус

Возможно увеличение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при отсутствии потери воды и ионов натрия.

Кортикостероидные препараты, тетракозактид (системное применение)

Снижение антигипертензивного эффекта (задержка воды и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Специальные предупреждения

Спортсмены

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

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 применение диуретиков следует немедленно прекратить.

Применение в педиатрии

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет не рекомендуется, поскольку требуется специализированная врачебная консультация.

Во время беременности или лактации

В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в третьем 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.

Данных о проникновении индапамида или его метаболитов в грудное молоко у человека недостаточно. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида 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.

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность самок и самцов крыс. Предположительно, влияние на фертильность у человека отсутствует.
В связи с отсутствием данных о генотоксическом и тератогенном действии ингредиентов препарата, не рекомендуется его применение при беременности и в период грудного вскармливания.
Отсутствуют данные о влиянии на фертильность.
Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Индапамид не влияет на нарушение внимания, но в некоторых случаях могут возникать реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других антигипертензивных лекарственных препаратов. В результате способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

Рекомендации по применению
Режим дозирования
Взрослые
По 1 таблетке (2.5 мг) один раз в сутки, утром.
Действие лекарственного препарата Индапамид наступает постепенно, максимального антигипертензивного эффекта можно достичь только спустя несколько месяцев с момента начала лечения.
Не рекомендуется применять дозы препарата Индапамид 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 Индапамид по 1 таблетке раз в сутки достаточным образом не снизит артериальное давление, врач может назначить другие антигипертензивные препараты. Индапамид можно применять в комбинации с β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), метилдопой, клонидином и другими блокаторами адренергических рецепторов. Не рекомендуется применение препарата Индапамид с диуретиками, которые могут вызвать гипокалиемию.
Не отмечено эффекта гипертензии и феномена «рикошета» после отмены препарата Индапамид.
Особые группы пациентов
Пациенты с нарушением функции почек
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 функции почек или с минимальными ее нарушениями.
Пациенты с нарушением функции печени

Применение противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность лекарственного препарата у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь; таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Индапамид даже в очень высоких дозах (до 40 мг, т.е. в 16 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия.

Признаки острого отравления лекарственным препаратом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Из клинических симптомов передозировки могут отмечаться тошнота, рвота, артериальная гипотензия, судороги, вертиго, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия с возможным переходом в анурию (вследствие гиповолемии).

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

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не следует принимать двойную дозу препарата, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось, были реакции повышенной чувствительности, в основном, дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям, а также макуло-папулезная сыпь.

Другие нежелательные реакции

Часто

- реакции повышенной чувствительности, макуло-папулезная сыпь
- гипокалиемия

Нечасто
- рвота
- пурпура
- гипонатриемия
- эректильная дисфункция

Редко
- головная боль, головокружение, повышенная утомляемость,
- парестезии
- тошнота, запор, сухость во рту
- гипохлоремия, гипомагниемия

Очень редко
- тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия
- нарушения сердечного ритма
- артериальная гипотензия
- панкреатит
- нарушения функции печени
- почечная недостаточность
- ангионевротический отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
- гиперкальциемия

Неизвестно
- обморок
- обострение симптомов уже имеющийся острой системной красной волчанки
- удлинение интервала QT на ЭКГ, *torsade de pointes* (полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» потенциально смертельная
- развитие печеночной энцефалопатии на фоне печеночной недостаточности, гепатит, повышение активности печеночных ферментов
- мышечные спазмы, мышечная слабость, миалгия, рабдомиолиз
- повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови
- реакции фоточувствительности
- близорукость, нечеткое зрение, нарушение зрения, снижение остроты зрения или боль в глазах из-за высокого давления (возможные симптомы скопления жидкости в сосудистой оболочке глаза (хориоидальный выпот), приступ закрытоугольной глаукомы

Описание отдельных побочных реакций

Во время исследований II и III фаз, при сравнении 1.5 и 2.5 мг индапамида, анализ калия в плазме показал дозозависимый эффект индапамида:

- Индапамид 1.5 мг: концентрация калия в плазме крови <3.4 ммоль/л наблюдалась у 10% пациентов и <3.2 ммоль/л у 4% пациентов после 4-6 недель лечения. Через 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составляло 0.23 ммоль/л.

- Индапамид 2.5 мг: концентрация калия в плазме крови <3.4 ммоль/л наблюдалась у 25% пациентов и <3.2 ммоль/л у 10% пациентов после 4-6 недель лечения. Через 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составляло 0.41 ммоль/л.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения
Состав лекарственного препарата
Одна таблетка содержит
активное вещество - индапамид, 2.5 мг,
вспомогательные вещества - целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат; состав пленочной оболочки Сепифильм LP 770 белый: гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, стеариновая кислота, титана диоксид.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса
Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглой двояковыпуклой формы, с немного шероховатой поверхностью.

Форма выпуска и упаковка
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.
По 2, 3 или 6 контурных упаковок вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения
3 года.
Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения
Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Сведения о производителе
Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша
Номер телефона: +48 58 5631600
Номер факса: +48 58 5622353
Адрес электронной почты: phv@polpharma.com

Держатель регистрационного удостоверения
АО «Химфарм», ул. Рашидова 81, 160019 Шымкент, Республика Казахстан
Номер телефона: +7 7252 (610151)
Номер автоответчика: +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
АО «Химфарм», ул. Рашидова 81, 160019 Шымкент, Республика Казахстан
Номер телефона: +7 7252 (610150)
Номер автоответчика: +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты: complaints@santo.kz; phv@santo.kz