МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 004081 - 160117
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИНДАПАМИД АЛКАЛОИД

Регистрационный номер:
Торговое наименование: Индапамид Алкалоид
Международное непатентованное наименование: индапамид
Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
Одна таблетка содержит:
Действующее вещество: индапамид 1,50 мг.
Вспомогательные вещества:
Ядро: лактозы моногидрат 129,50 мг; гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза (с низкой вязкостью) 6,00 мг; гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза (с высокой вязкостью) 60,00 мг; кремния диоксид коллоидный 2,00 мг; магния стеарат 1,00 мг.
Оболочка: гипролоза 6,01 мг; титана диоксид 3,99 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 - производное сульфонамида, содержащее индольное кольцо, является гипотензивным лекарственным средством. По фармакологическим свойствам, близок к тиазидным диуретикам, действие которых связано с ингибированием обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Индапамид увеличивает выделение с мочой ионов натрия, хлора и, в меньшей степени, ионов калия и магния, что сопровождается усилением диуреза. Сосудорасширяющие эффекты и снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) имеют в своей основе следующие механизмы: снижение реактивности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; увеличение синтеза простагландинов, обладающих сосудорасширяющей активностью; угнетение тока кальция в гладкомышечные стенки сосудов.
Индапамид уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка сердца.

В терапевтических дозах не оказывает влияния на показатели липидного и углеводного обмена (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом).
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, тогда как выраженность нежелательных эффектов продолжает увеличиваться. Если желаемого терапевтического эффекта достичь не удается, дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно.

Фармакокинетика
Препарат доступен в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с пролонгированным высвобождением индапамида в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).
Всасывание
Высвободившийся индапамид быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания препарата, не влияя при этом на полноту абсорбции. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 12 ч после приема внутрь однократной дозы. При повторных приемах колебания концентрации индапамида в плазме крови в интервале между приемами двух доз сглаживаются. Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.
Распределение
Связывание с белками плазмы составляет около 79 %. Равновесная концентрация достигается через 7 дней регулярного приема. При повторном приеме индапамида не наблюдается его кумуляции.
Метаболизм и выведение
Индапамид подвергается биотрансформации и выводится в виде неактивных метаболитов, в основном через почки – 70 % и через кишечник – 22 %. Период полувыведения составляет 14-24 ч (в среднем 18 ч).
Фармакокинетика в особых клинических случаях
У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры не изменяются.

Показания к применению
Артериальная гипертензия.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из компонентов препарата.
Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
Тяжелые нарушения функции печени или печеночная энцефалопатия.
Гипокалиемия.
Острое нарушение мозгового кровообращения.
Беременность, период грудного вскармливания.
Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Нарушение функции печени и почек, нарушение водно-электролитного баланса. Сахарный диабет, гиперурикемия и подагра, гиперпаратиреоз.

Применение у пациентов с увеличенным интервалом QT на ЭКГ, у ослабленных пациентов или получающих одновременно антиаритмические препараты или препараты, которые могут увеличивать интервал QT (см. раздел *«Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»*).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Во время беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя применять эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. Диуретические препараты могут вызывать фетоплацентарную ишемию и приводить к нарушению развития плода. Применение препарата Индапамид Алкалоид противопоказано во время беременности.

В связи с тем, что индапамид выделяется с грудным молоком, не рекомендуется назначение препарата в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь по 1 таблетке в сутки, желательно утром. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

Если через 4-8 недель лечения не достигнут желаемый терапевтический эффект, то не следует повышать дозу препарата (усиливается диуретический эффект и возрастает риск побочных эффектов без усиления антигипертензивного эффекта), следует добавить к лечению другой гипотензивный препарат, не являющийся диуретиком.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики достаточно эффективны только при нормальной функции почек или при минимальных нарушениях.

Индапамид Алкалоид можно применять пожилым пациентам с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек.

Побочное действие

Частота побочных эффектов, которые могут быть вызваны тиазидоподобными диуретиками, включая индапамид, приведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

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; неуточненной частоты - обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - аритмия, выраженное снижение АД; неуточненной частоты - полиморфная желудочковая тахикардия типа "пируэт" (возможно со смертельным

исходом), (см. разделы *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»* и «*Особые указания*»).
Со стороны пищеварительной системы: нечасто - рвота; редко - тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко - панкреатит.
Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - почечная недостаточность.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - нарушение функции печени; неуточненной частоты - возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы «*Противопоказания*» и «*Особые указания*»); гепатит.
Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям: часто - макулопапулезная сыпь; нечасто - геморрагический васкулит; очень редко - ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; неуточненной частоты - у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; описаны случаи реакций фоточувствительности (см. разделы «*Особые указания*» и *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»*).

Лабораторные показатели:
Неуточненной частоты: увеличение интервала QT на ЭКГ (см. раздел «*Особые указания*»); повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови; повышение активности «печеночных» трансаминаз.
Очень редко: гиперкальциемия.
Неуточненной частоты: снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «*Особые указания*»); гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией.
Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

Передозировка
Индапамид даже в очень высоких концентрациях (до 40 мг, т.е. в 27 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия.
Симптомы острого отравления препаратом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Также могут отмечаться тошнота, рвота, снижение АД, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия, приводящая к анурии (вследствие гиповолемии).
Лечение: неотложные меры, направленные на удаление препарата из организма: промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением нормального водно-электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуемые комбинации

Препараты лития

При одновременном применении индапамида и препаратов лития 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 тщательно подбирать дозу препаратов, постоянно контролируя содержание лития в плазме крови.

Сочетания, требующие особого контроля

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт"

— антиаритмические препараты класса I A (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);

— антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид) соталол;

— некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);

— другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (внутривенно), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин (внутривенно).

Гипокалиемия увеличивает риск развития желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт". Следует определять уровень калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его 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 полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (при системном применении), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Применение ингибиторов АПФ у пациентов со сниженной концентрацией ионов натрия в крови, увеличивает риск развития внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (особенно при стенозе почечной артерии). Пациентам с артериальной гипертензией и сниженным

вследствие приема диуретиков содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:
— за 3 дня до начала лечения ингибиторами АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием диуретиков возобновить;
— или начинать терапию ингибиторами АПФ с низких, постепенно увеличивающихся доз.

При хронической сердечной недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков. Во всех случаях в первую неделю приема ингибиторов АПФ необходимо контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме крови).
При одновременном применении индапамида с другими препаратами, которые могут вызывать гипокалиемию, в т.ч. с *амфотерицином В (внутривенно), глюко- и минералокортикоидами (при системном применении), тетракозактидом, слабительными средствами, стимулирующими перистальтику кишечника,* повышается риск развития гипокалиемии вследствие аддитивного эффекта (требуется постоянный контроль за уровнем калия в плазме крови и, при необходимости, соответствующее лечение). Рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.
При одновременном применении индапамида с *баклофеном* отмечается усиление антигипертензивного эффекта (необходимо компенсировать потерю воды и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек).
При одновременном применении с *сердечными гликозидами* возможно развитие гипокалиемии и усиление токсического действия сердечных гликозидов (необходимо контролировать уровень калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию).

Сочетания, требующие особого внимания
Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)
Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью) или гиперкалиемии.
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 применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.
Не следует назначать метформин, если концентрация креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении 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 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 нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

Кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном применении)

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

Особые указания

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушенной функцией печени терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками может привести к развитию печеночной энцефалопатии, особенно в случае нарушения водно-электролитного баланса. В этом случае прием препарата следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел *«Побочные реакции»*). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс:

• *Содержание ионов натрия в плазме крови*:

До начала терапии препаратом Индапамид Алкалоид необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата возможно развитие гипонатриемии, иногда, с серьезными последствиями. Снижение содержания ионов натрия в плазме крови первоначально может протекать бессимптомно, поэтому необходим регулярный контроль. При лечении пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени содержание ионов натрия в крови следует определять чаще.

• *Содержание ионов калия в плазме крови*:
Терапия препаратом Индапамид Алкалоид может вызвать резкое снижение содержания калия в плазме крови и развитие гипокалиемии. При лечении пациентов из группы риска (пациенты пожилого возраста, ослабленные или получающие сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, пациенты с сердечной недостаточностью) необходимо проводить профилактику гипокалиемии. У таких пациентов гипокалиемия способствует усилению кардиотоксичности сердечных гликозидов и повышает риск развития нарушений сердечного ритма. Пациенты с увеличенным интервалом QT (при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств) также относятся к категории риска.
Гипокалиемия, также как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию тяжелых аритмий и, особенно, полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт", которые могут приводить к летальному исходу. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание ионов калия в плазме крови. Первоначальное измерение концентрации ионов калия в крови следует выполнить в течение первой недели после начала лечения препаратом Индапамид Алкалоид, выявление гипокалиемии требует соответствующей коррекции.
• *Содержание кальция в плазме крови:*
Следует иметь в виду, что препарат Индапамид Алкалоид может уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Следует отменить прием Индапамида Алкалоид перед исследованием функции паращитовидных желез.
• *Содержание глюкозы в плазме крови*
Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.
• *Мочевая кислота*
У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обострение течения болезни.
Диуретические препараты и функция почек
Препарат Индапамид Алкалоид эффективен 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 пороговое значение концентрации креатинина в плазме крови варьирует в зависимости от возраста, массы тела и половой принадлежности. В начале лечения может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме

крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. У пациентов с нормальной функцией, такая преходящая функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без последствий.

Спортсмены
Индапамид Алкалоид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.
Препарат содержит лактозу. Противопоказано применение Индапамида Алкалоид у пациентов с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами
В период лечения препаратом Индапамид Алкалоид необходимо соблюдать осторожность (риск развития головокружения, сонливости) при управлении транспортными средствами и при других потенциально опасных видах деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 1,5 мг.
Первичная упаковка: по 10 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/ПВДХ.
Вторичная упаковка: 3 блистера (30 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности
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
Отпускают по рецепту.

Производитель
АЛКАЛОИД АО, Республика Македония.
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье.

По всем вопросам обращаться по адресу Представительства в России
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 2
Тел./факс: (495) 502-92-97

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение
АЛКАЛОИД АО, Республика Македония.

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье.

Руководитель
организации-заявителя



Н. Настева