ІНСТРУКЦІЯ
для ме-ди-ч-но-го за-с-то-су-ва-н-ня пре-па-ра-ту

ХЕМОПАМІД РЕТАРД
(HEMOPAMID RETARD)

Склад:
діюча речовина: indapamide;
1 таблетка мі-с-тить індапаміду 1,5 мг;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; гіпромелоза; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; титану діоксид (Е 171); гліцерин; макрогол 6000.

Лікарська фо-р-ма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії

Фа-р-ма-котерапевтична гру-па. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Нетіазидні діуретики з помірною діуретичною активністю.
Код АТХ С03В А11.

Клінічні характеристики.
Показання. Есенціальна гіпертензія.

Протипоказання.
Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів або до будь-яких інших компонентів препарату; тяжка ниркова недостатність; печінкова енцефалопатія та тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія.

Спо-сіб за-с-то-су-ва-н-ня та до-зи.
Для перорального застосування: 1 таблетка (1,5 мг) на добу, бажано вранці. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи, запиваючи водою. Таблетка не підлягає розподілу. Максимальна добова доза становить 1,5 мг (1 таблетка) на добу.
Застосування вищих доз препарату не призводить до збільшення антигіпертензивного ефекту, але діуретичний ефект зростає.
Тривалість лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання, стабільності досягнутого терапевтичного ефекту і переносимості препарату.
Пацієнтам із порушеннями функції нирок та печінки слід застосовувати Хемопамід Ретард з особливою обережністю (див. розділ *«Особливості застосування»*).

Побічні реакції.
Більшість небажаних ефектів, як клінічних так і з боку лабораторних показників, є дозозалежними.
Тіазидоподібні діуретики, у тому числі індапамід, можуть спричинити небажані ефекти, перераховані нижче.
З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.
З боку нервової системи: запаморочення, втомлюваність, головний біль, парестезії.
З боку серцево-судинної системи: аритмія, артеріальна гіпотензія.
З боку травного тракту: блювання, нудота, запор, сухість у роті, панкреатит.
З боку нирок та сечовивідних шляхів: ниркова недостатність.
З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, при наявності печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії.
З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри; у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій: макропапульозні висипання; пурпура; ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний некроліз шкіри, синдром Стівенса-Джонсона; можливе загострення існуючого системного червоного вовчака. Повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості.

Лабораторні показники:
гіпокаліємія: під час клінічних досліджень індапаміду відзначалась гіпокаліємія (калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л) спостерігалась у 10 % пацієнтів, у 4 % пацієнтів калій плазми знизився до < 3,2 ммоль/л через 4–6 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в сироватці крові було 0,23 ммоль/л.
Повідомлялося про випадки гіперкальціємії. Гіпонатріємія з гіповолемією може призвести до виникнення дегідратації та ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може спричинити вторинний компенсаторний метаболічний алкалоз (частота та вираженість цього явища – низькі).
Можливе збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування тіазидними діуретиками: раціональність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою та цукровим діабетом.

Передозування.
Симптоми передозування (застосування дуже великих доз, понад 40 мг), перш за все, мають прояви водно-електролітних порушень (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Можливе виникнення нудоти, блювання, артеріальної гіпотензії, судом, сонливості, запаморочення, поліурії або олігурії аж до анурії (що спричинена гіповолемією).
Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату шляхом промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля з наступним відновленням водно-електролітного балансу, призначення симптоматичного лікування в умовах стаціонару.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Слід уникати призначення діуретиків вагітним жінкам та ніколи не застосовувати їх для лікування фізіологічних набряків вагітних. Діуретики можуть призвести до фетоплацентарної ішемії з ризиком затримки росту плода.
Застосування індапаміду протипоказане у період годування груддю, оскільки він проникає у грудне молоко.

Діти.
Не рекомендується застосовувати для лікування дітей через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності його застосування для цієї групи пацієнтів.

Особливості застосування.
У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення енцефалопатії, особливо при порушеннях електролітного балансу. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.
У пацієнтів літнього віку креатинін плазми має бути на рівні, що відповідає віку, масі тіла та статі пацієнтів. Пацієнтам літнього віку Хемопамід Ретард можна призначати, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення нирок є незначними.
Ниркова недостатність та діуретики. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найефективніші, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції є незначними (креатинін плазми нижче рівня 25 мг/л, тобто
220 ммоль/л у дорослих). Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок застосування діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну плазми. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у осіб із нормальною функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.
Світлочутливість. Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики. При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. Якщо є необхідність знову призначити діуретики, рекомендовано захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.
Калій плазми. Зниження рівня калію плазми із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Ризик виникнення гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) має

бути попереджений у певних категорій пацієнтів високого ризику, особливо у пацієнтів, які мають подовжений QT інтервал вродженого або ятрогенного ґенезу. У таких пацієнтів гіпокаліємія, як і брадикардія, може сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму,у тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бутилетальною.
Натрій плазми. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, яка іноді має серйозні наслідки. Зниження натрію у плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому регулярний моніторинг вмісту натрію єнеобхідним та має проводитися частішеу пацієнтів літнього віку та із цирозом печінки.
Кальцій плазми. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі.Значна гіперкальціємія може виникнути внаслідок недіагностованного гіперпаратіреоідизму.
Пацієнти із подагрою. У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може бути тенденція до підвищення кількості нападів подагри.
Глюкоза. У хворих на цукровий діабет слід контролювати рівень глюкози плазми, особливо при наявності гіпокаліємії.
До складу препарату входить*лактоза*, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендується його призначати.
У спортсменів індапамід може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.
Необхідно контролювати рівень сечовини, глюкози у плазмі крові, ЕКГ-контроль, особливо при порушенні водно-електролітного балансу, при подагрі, цукровому діабеті, печінковій, нирковій недостатності, у пацієнтів літнього віку.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.
Індапамід не порушує пильність, але у разі виникнення симптомів, пов'язаних зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, може впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з різними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Не рекомендовані комбінації:
літій. Можливе підвищення рівня літію у плазмі крові та поява симптомів передозування внаслідок зменшення виведення літію (як і при безсольовій дієті). Якщо потрібне призначення діуретика, необхідно проводити ретельний моніторинг рівня літію у плазмі крові та коригувати його дозу.
Комбінації, що потребують обережності:
препарати, що можуть спричинити виникнення torsade de points (пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует»):
- антиаритмічні препарати класу Ia (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні препарати: фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин); бензаміди (амілсульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд); бутирофенони (дроперидол, галоперидол);
- інші лікарські засоби: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенний, солі літію (підвищують концентрацію).

Перед призначенням такої комбінації перевіряють рівень калію та, у разі необхідності, коригують його. Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми та ЕКГ.
При наявності гіпокаліємії слід призначати препарати, які не спричиняють виникненнятorsade de points
Нестероїдні протизапальні препарати (для системного призначення), *включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, великі дози саліцилатів (понад 3 г/день):*
– можуть зменшувати гіпотензивний ефект індапаміду;

– у пацієнтів зі зневодненням підвищується ризик виникнення гострої ниркової недостатності (через зниження гломерулярної фільтрації). Перед початком лікування необхідно відновити водний баланс та перевірити функцію нирок.
Інгібітори АПФ. Можливе виникнення раптової артеріальної гіпотензії та/або гострої ниркової недостатності у пацієнтів із гіпонатріємією (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії). Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких попереднє застосування діуретика призвело до гіпонатріємії, необхідно: або за три доби до початку лікування інгібіторами АПФ припинити вживання діуретиків та потім у разі необхідності, відновити терапію діуретиком, або розпочинати призначення інгібітору АПФ з низької початкової дози з наступним поступовим збільшенням дози. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю застосування інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози супутнього діуретика.
Препарати, одночасне призначення з якими може спричинити виникнення гіпокаліємії: глюко- та мінералокортикоїди (для системного призначення), амфотерицин В (внутрішньовенний), тетракозактид, проносні препарати, що стимулюють перистальтику.
Серцеві глікозиди. Наявність гіпокаліємії підсилює токсичність серцевих глікозидів. Слід проводити моніторинг калію плазми та ЕКГ-контроль та при необхідності коригувати терапію.
Баклофен посилює антигіпертензивну дію препарату. На початку терапії необхідно відновити водно-електролітний баланс пацієнта та контролювати функцію нирок.
Комбінації, які потребують уваги.
Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен):
така комбінація не виключає можливості виникнення гіпокаліємії (особливо у хворих на цукровий діабет або з нирковою недостатністю) або гіперкаліємії.
Метформін: підвищується ризик виникнення молочнокислого ацидозу у разі розвитку функціональної ниркової недостатності внаслідок прийому діуретиків і особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну крові перевищує
15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.
Йодоконтрастні засоби: при виникненні дегідратації, що була спричинена застосуванням діуретиків, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.
Іміпраміноподібні антидепресанти, нейролептики: посилюється ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).
Солі кальцію: можливе виникнення гіперкальціємії внаслідок зниження елімінації кальцію нирками.
Циклоспорин, такролімус: можливе підвищення креатиніну плазми без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.
Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії): зменшення гіпотензивної дії індапаміду через затримку води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів.

Фа-р-ма-ко-ло-гі-ч-ні вла-с-ти-во-с-ті.
Фармакодинаміка.
Індапамід – сульфонамідний діуретик з ідоловим кільцем, який фармакологічно споріднений з тіазидними діуретиками та призначається для лікування артеріальної гіпертензії.
Індапамід діє на рівні нирок і судин. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та, меншою мірою, екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Антигіпертензивна дія індапаміду триває 24 години при незначному діуретичному ефекті.
Більше того, його антигіпертензивна дія зберігається навіть у пацієнтів з гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі.
Антигіпертензивна дія індапаміду пов’язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол та загального периферичного опору судин.
Індапамід діє на рівні судин шляхом:
– зменшення скоротливої здатності гладких м’язів судин, що пов’язано зі змінами трансмембранного обміну іонів (головним чином кальцію);

– стимуляції синтезу простагландину PGE_2 та простациклину PGI_2 (вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів).
Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.
Більше того, як було показано у дослідженнях різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, індапамід:
– не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцерин, холестерин/ЛПНЩ та холестерин/ЛПВЩ),
– не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.
При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидів та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, у той час як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.
Фармакокінетика.
Активна речовина – індапамід 1,5 мг – знаходиться у таблетці пролонгованої дії, яка створена на основі гідрофільного матриксу. Розподілення індапаміду у системі матриксу забезпечує рівномірне вивільнення індапаміду з таблетки.
Індапамід, що вивільнюється з таблетки, швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Прийом їжі дещо підвищує швидкість абсорбції, але не впливає на кількість препарату, що всмокталася.
Максимальна концентрація у плазмі крові після прийняття одноразової дози досягається приблизно через 12 годин, подальше застосування препарату зменшує коливання рівня індапаміду у плазмі крові у міждозовому інтервалі. Існують інтраіндивідуальні коливання.
Зв'язування з протеїнами плазми – 79 %.
Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин).
При регулярному застосуванні рівень стабільної концентрації індапаміду у плазмі крові (плато) досягається через 7 днів. Цей рівень концентрації у плазмі крові залишається стабільним тривалий час без виникнення кумуляції.
Індапамід виводиться із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів.
Нирковий кліренс становить 60-80 % від загального кліренсу.
У пацієнтів із нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Фармацевтичні характеристики.
Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, покриті плівковою оболонкою таблетки від білого до майже білого кольору, на зламі – білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі не вище 25°С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
«Хемофарм» АД/Hemofarm AD.

Місцезнаходження.
Белградський шлях б/н, 26300, м. Вршац, Сербія/Beogradski put bb, 26300, Vrsac, Serbia.