

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## КСИПОГАМА® (ХІРАГАММА®)

### Склад:

діюча речовина: хіпамід;

1 таблетка містить ксипаміду 10 мг або 20 мг або 40 мг;

допоміжні речовини: 10 мг: крохмаль, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К 25), цетиловий спирт, лактози моногідрат, кремнію діоксид високодисперсний, магнію стеарат, заліза оксид (III) жовтий (Е 172);

20 мг: крохмаль, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К 25), цетиловий спирт, лактози моногідрат, кремнію діоксид високодисперсний, магнію стеарат;

40 мг: крохмаль, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К 25), цетиловий спирт, лактози моногідрат, кремнію діоксид високодисперсний, магнію стеарат, заліза оксид (III) жовтий (Е 172), індигоїдний фарбник.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Тіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС С03В А10.

### Клінічні характеристики.

**Показання.** Артеріальна гіпертензія.

Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки.

### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів препарату;
- тяжкі порушення функції печінки (прекома та *Coma hepaticum*);
- важка ниркова недостатність;
- гіпокаліємія, що не піддається лікуванню;
- тяжка гіпонатріємія;
- гіперкальціємія;
- гіповолемія;
- подагра;
- спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози.

### Спосіб застосування та дози.

Дорослим приймати 1 раз на добу 10-20 мг ксипаміду як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг.

Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день.

Після зняття набряків можна перейти на дозу 20 мг або 10 мг ксипаміду для профілактики рецидивів.

Після тривалого лікування слід поступово припиняти прийом ксипаміду.

Таблетки не розжовуючи запивати достатньою кількістю води (приблизно 1 склянка), краще всього вранці після сніданку.

**Порушення функцій печінки.** При порушенні функції печінки дозування ксипаміду має відповідати ступеню обмеження функції.

**Знижена серцева функція.** При тяжкій кардіальній декомпенсації резорбція ксипаміду може бути значно обмеженою.

### Побічні реакції.

*З боку центральної нервової системи та органів зору:* головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незначне порушення зору, посилення існуючої короткозорості.

*З боку серцево-судинної системи:* ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії.

*З боку травного тракту:* спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор; геморагічний панкреатит, гострий холецистит при існуючій жовчокам'яній хворобі, жовтуха.

*З боку шкіри:* алергічні реакції (у т.ч. свербіж, еритема, кропив'янка, хронічна фотосенсибілізація), підвищене потовиділення, анафілактичний шок.

*З боку кровотворних органів:* гіпокаліємія, що може виражатися у таких симптомах як нудота, блювання, зміни в ЕКГ, підвищена чутливість до глікозидів, порушення серцевого ритму або гіпотонія скелетних м'язів; тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія.

*Інші:* гіпомагнезіурія; порушення електролітного та рідинного балансу (дегідратація, гіпонатріємія, гіпомагнезіємія, та гіпохлоремічний алкалоз); збільшення речовин, що містять азот і повинні виділятися з сечею (сечовина, креатинін), насамперед на початку лікування; збільшення рівня сечової кислоти у сироватці крові та розвиток подагри у пацієнтів, які до цього схильні; підвищення рівня глюкози крові у хворих на цукровий діабет; прояви гіпокаліємії: поліурія, патологічна справа. Гіпокаліємія тяжкого ступеню може призвести до паралітичного ілеусу, втрати свідомості або коми.

Рідко: гіперліпідемія, може виникнути латентний діабет, анафілактоїдні реакції; дуже рідко: гострий інтерстиціальний нефрит; внаслідок гіповолемії може дійти до гемоконцентрації і зрідка до судом, втрати свідомості, судинного колапсу, спазми та судом м'язів, летаргія, страх, ажитація.

Споживання калію знижується або втрата калію зростає у випадках: блювання, при хронічній діареї, при сильному потовиділенні.

Наслідком підвищеної ниркової втрати калію може бути гіпокаліємія, яка може проявлятися у вигляді нервово-м'язових симптомів (м'язова слабкість, парестезії, парези), шлунково-кишкових симптомів (блювання, запор, метеоризм) та кардіологічних симптомів (наприклад порушення генерації імпульсу і провідності серця).

У наслідок підвищеної втрати натрію у пацієнтів може виникнути гіпонатріємія, яка супроводжується при обмеженні споживання натрію хлориду (солі). Часто спостерігаються симптоми гіпонатріємії: апатія, судоми, втрата апетиту, слабкість, сонливість, блювання, сплутаність свідомості.

При гіпокальціємії можлива тетанія.

### ***Передозування.***

Гострі інтоксикації проявляються насамперед у порушенні водного та електролітного балансу (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Клінічними симптомами можуть бути нудота, блювання, різке зниження артеріального тиску, судоми, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, поліурія чи олігурія аж до анурії (за рахунок гіповолемії).

Невідкладні заходи: прийом активованого вугілля. Відновлення водного та електролітного балансу.

У випадках передозування необхідно негайно припинити прийом препарату і звернутись до лікаря.

Лікування симптоматичне.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.*** Застосування ксипаміду у період вагітності або годування груддю протипоказане.

***Діти.*** Дітям застосовувати ксипамід не можна, оскільки безпека та дія препарату для цієї категорії пацієнтів не визначена.

### ***Особливості застосування.***

Не слід застосовувати ксипамід при електролітному дисбалансі, що не піддається лікуванню, ортостатичному порушенні регуляції артеріального тиску, порушеннях центральної нервової системи, панкреатиті, змінах картини крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), гострому холециститі, появі васкуліту, посилення існуючої короткозорості.

При захворюваннях печінки може мати місце печінкова енцефалопатія. У цьому випадку слід негайно припинити прийом препарату.

При хронічному надмірному застосуванні діуретиків може виникати псевдосиндром Барттера (екстраадренальний гіперальдостеронізм) з набряками. Ці набряки є проявом підвищення реніну з наступним вторинним гіперальдостеронізмом.

Рівень натрію у сироватці крові слід перевіряти перед початком лікування, а потім регулярно, через певні проміжки часу. Оскільки зниження рівня натрію у крові може спочатку перебігати без симптомів, його слід постійно тримати на контролі, а для пацієнтів літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки слід проводити регулярні перевірки.

Рівень калію у сироватці крові. Під час тривалого лікування ксипамідом може мати місце гіпокаліємія. Сироваткові електроліти (зокрема калій, натрій, кальцій), бікарбонат, креатинін, сечовина та сечова кислота, а також цукор крові слід регулярно перевіряти. Заміщення калію може знадобитися пацієнтам літнього віку, у яких не засвоюється достатня кількість калію.

Виникнення гіпокаліємії (рівень калію у крові менше 3,4 мкмоль/л) слід уникати, зокрема, у випадку великої втрати рідини (наприклад унаслідок блювання, діареї або інтенсивного потіння) та в групах ризику, тобто у пацієнтів літнього віку та/або виснажених пацієнтів та/або пацієнтів, які отримували неодноразове медикаментозне лікування, а також пацієнтів із цирозом печінки та утворенням набряків та асцити, пацієнтів із коронарною хворобою серця та серцевою недостатністю. У таких пацієнтів за рахунок гіпокаліємії підвищується кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик порушень серцевого ритму. Гіповолемія або дегідратація, а також значні електролітні порушення або порушення кислотно-лужного балансу повинні бути на контролі. У разі необхідності потрібно тимчасово припинити лікування препаратом Ксипогама®.

До пацієнтів групи ризику відносять пацієнтів з подовженим інтервалом QT.

В усіх зазначених вище випадках необхідно частіше перевіряти рівень калію у крові, причому перший аналіз потрібно зробити на першому тижні лікування. Гіпокаліємію слід коригувати.

Рівень кальцію у крові. Лікування тiazидними діуретиками та близькими до них лікарськими засобами може призвести до зменшення виділення кальцію з сечею та значне тимчасове підвищення рівню кальцію у крові. Явна гіперкальціємія може виникати на підставі невідомої гіперфункції паращитовидних залоз. Перед обстеженням функції паращитовидної залози слід перервати лікування.

Цукор у крові. У хворих на цукровий діабет потрібно перевіряти рівень цукру у крові, зокрема при одночасно наявній гіпокаліємії.

Функція нирок і діуретики. Тiazидні діуретики та їх похідні ефективні в повній мірі у разі нормальної функції нирок або при невеликому їх порушенні (рівень креатиніну в сироватці крові < 25 мг/л або < 220 мкмоль/л у дорослих). У літніх пацієнтів рівень креатиніну у сироватці крові повинен бути адаптовано відповідно до віку, ваги та статі пацієнта.

Гіповолемія, спричинена втратою рідини або натрію, яку спричинили діуретики на початку лікування, призводить до зменшення клубочкової (гломерулярної) фільтрації. Через це може зрости рівень сечовини та азоту в крові. Ця тимчасова функціональна ниркова недостатність у людей зі здоровими нирками не залишає наслідків, але може погіршити попередню (вже існуючу) ниркову недостатність.

У разі невдалої корекції електролітного балансу лікування слід припинити.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Оскільки реакція на препарат індивідуальна, швидкість реакції може змінюватися настільки, що здатність до активної участі у дорожньому русі, обслуговуванні та керуванні машиною, рівновага, можуть бути порушені. Це може бути на початку лікування, при збільшенні дози та зміні препаратів.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Гіпотензивна дія ксипаміду може посилюватися за рахунок інших діуретиків, антигіпертензивних препаратів, блокаторів бетаадренорецепторів, нітратів, вазодилататорів, барбітуратів, фенотіазинів, трициклічних антидепресантів та вживання алкоголю.

При одночасному застосуванні ксипаміду та діуретиків ризик порушення електролітного та рідинного балансу збільшується.

Гіпотензивна та сечогінна дія ксипаміду може зменшуватися при одночасному застосуванні саліцилатів або інших нестероїдних протизапальних засобів (наприклад індометацину).

Може послабитися дія антидіабетичних засобів, що зменшують рівень сечової кислоти у крові, норадреналіну та адреналіну.

Літій. При одночасному лікуванні літєм посилюється кардіо- та нейротоксична дія літію. Якщо лікування уникнути не можна, потрібно контролювати рівень літію у крові та привести у відповідність дозування. Особливих заходів перестороги необхідно взяти при одночасному прийомі ксипаміду з такими препаратами:

- клас Ia антиаритмічних засобів (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- клас III антиаритмічних засобів (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- певні антипсихотичні засоби: фенотіазини (сульпірид, султоприд, тіаприд), бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол);
- інші: бепридил, цизаприл, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, шпарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкарнін внутрішньовенно.

Оскільки при прийомі ксипаміду існує підвищений ризик вентрикулярної аритмії, зокрема двоспрямована шлуночкова тахікардія (чому сприяє гіпокаліємія), необхідно корегувати гіпокаліємію до того, як розпочато лікування у такій комбінації. Потрібний контроль електролітів плазми крові та контроль ЕКГ. Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні ЦОГ-2 інгібітори, саліцилова кислота (> 3 г /добу). Можливе скорочення іпотензивної дії ксипаміду. Ризик гострої ниркової недостатності при дегідратації (клубочкова (гломерулярна) фільтрація). Необхідно слідкувати за достатнім надходженням рідини і контролювати функцію нирок на початку лікування. Лікування високою дозою саліцилату може посилити його токсичну дію на центральну нервову систему.

АПФ-інгібітори. Ризик сильного зниження тиску крові та/або гострої ниркової недостатності з початком лікування АПФ-інгібіторами у пацієнтів з уже існуючим дефіцитом натрію (зокрема при стенозі ниркової артерії).

Якщо лікування ксипамідом при артеріальній гіпертензії призвело до зменшення натрію, необхідно:

- або відмовитися від прийому ксипаміду за 3 дні до початку лікування АПФ-інгібіторами і потім у даному випадку додатково застосувати ксипамід;
- або розпочати лікування АПФ-інгібіторами з низьких доз і потім поступово збільшувати їх.

*При декомпенсованій серцевій недостатності* слід розпочинати з дуже низької дози АПФ-інгібіторів.

У будь-якому випадку слід контролювати функцію нирок (визначення креатиніну у крові) у перші тижні лікування АПФ-інгібіторами.

Інші засоби, які знижують рівень калію: інші калію знижуючі речовини, амфотерицин В (внутрішньовенно), глюко- та мінералокортикоїди (системні), тетракосактид, стимулюючі проносні засоби. Контроль і коригування рівня калію у плазмі крові. Його слід дотримуватися зокрема при лікуванні серцевими глікозидами.

Баклофен. Посилює зниження артеріального тиску. Необхідно слідкувати за достатнім надходженням рідини і контролювати функцію нирок на початку лікування.

Серцеві глікозиди. Гіпокаліємія та/або гіпомагnezіємія, що підсилюють токсичні побічні реакції дигіталісних глікозидів. Потрібен контроль калію у крові та ЕКГ.

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Навіть якщо ця комбінація є доцільним для деяких пацієнтів, це може привести до гіпокаліємії або гіперкаліємія (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або цукровим діабетом). Необхідна перевірка рівня калію в плазмі та ЕКГ, а також коригування терапії при необхідності.

Діуретичні засоби, які сприяють виведенню калію (наприклад, фуросемід), глюкокортикоїди, АКТГ (адренкортикотропний гормон), карбенексолон, пеніцилін G, амфотерицин або проносних засобів.

Одночасне використання з ксипамідом може привести до збільшення втрат калію. Особливо при одночасному використанні ксипаміду і петльових діуретиків (наприклад, фуросемід), ризик розвитку порушень в електролітного балансу і балансу рідини збільшується. Потрібен ретельний моніторинг.

Метформін. Метформін не застосовують, якщо креатинін у крові становить 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Контрастні засоби з вмістом йоду. При гідратації, спричиненій діуретиками, існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, якщо застосовувати контрастні засоби, що містять йод (зокрема у великих дозах). Регідратація перед застосуванням контрастних засобів з вмістом йоду.

Трициклічні антидепресанти (іміпрамін), нейролептики. Гіпотензивна дія та підвищений ризик ортостатичної гіпотензії.

Кальцій. Ризик гіперкальціємії за рахунок зменшення виділення кальцію у сечу.

Циклоспорин, такролімус. Ризик підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

Кортикоїди, тетракосактид. Зниження гіпотензивної дії (затримка рідини та натрію за рахунок кортикоїдів).

Цитостатики (наприклад циклофосфамід, фтороурацил, метотрексат). Ризик токсичності, зокрема зменшення гранулоцитів.

Антидіабетичні лікарські засоби, лікарські засоби, що знижують рівень сечової кислоти в сироватці, норадреналін, адреналін. Ефект цих препаратів може бути ослаблений при одночасному прийманні з ксипамідом.

Хінідин. Виділення може бути скорочено.

Міорелаксанти (алкалоїди кураре). Може посилюватися нервово-м'язова блокада.

Колестипол та колестирамін. Може зменшуватися резорбція ксипаміду.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Ксипамід є діуретичним засобом, що пригнічує реабсорбцію у дистальному каналці нефрону і спочатку призводить до виведення хлору та натрію, потім до збільшення поліурії за рахунок осмотично-зв'язаної води. За рахунок збільшення току у дистальному каналці стимулюється секреція калію. Також збільшується виведення бікарбонату, кальцію та магнію. Механізм дії ксипаміду відрізняється від тіазидів, незважаючи на структурну спорідненість. Ксипамід не впливає на ренальну гемодинаміку, на частку гломерулярної фільтрації. Діуретична дія настає через 1 годину і досягає свого максимуму між третьою та шостою годиною. Виведення хлору і натрію здійснюється на 12-24-й годині, тому ефекту рикошету немає. Гранична доза ксипаміду становить 5 мг (перорально). При перевищенні 80 мг подальшого салурезу та діурезу немає.

Гіпотензивна дія ксипаміду настає на початку лікування. Максимальний ефект зниження артеріального тиску досягається через 2-3 тижні.

*Фармакокінетика.* Приблизно через 1 годину досягається максимальна концентрація ксипаміду у плазмі крові. Білково-зв'язувальна здатність становить 99 %. Час напіввиведення сягає 7 годин. Пероральна резорбція ксипаміду є повною.

При нирковій недостатності час напіввиведення збільшується до 9 годин, при цирозі печінки, незважаючи на підвищений рівень ксипаміду у плазмі крові, залишається незмінним.

Ренальне виведення незмінної речовини становить 30-40 %. Екстраренальне виведення (загалом близько 2/3 природного ксипаміду) здійснюється наполовину за рахунок глюкуронідації. Неактивний метаболіт, утворений таким чином, виводиться через нирки, решта – через кишечник.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 10 мг: жовті, можливо з чорними краплями, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху;

таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху;

таблетки по 40 мг: світло-зелені, можливо з чорними краплями, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху.

*Термін придатності.* 5 років.

### **Умови зберігання.**

При температурі не вище 25 °С, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5, 10 блістерів у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Artesan Pharma GmbH & Co. KG, Germany/Артезан Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина.

### **Місцезнаходження.**

29439, Люхов, Вендландштрассе, 1/29439, Luechow, Wendlandstrasse, 1.