

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АРИФОН®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Арифон®

Международное непатентованное наименование: Индапамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Одна таблетка содержит действующего вещества индапамида 2,5 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 59,25 мг, кукурузный крахмал 20,00 мг, магния стеарат 0,75 мг, повидон 4,00 мг, тальк 3,5 мг; пленочная оболочка – глицерол 0,087 мг, макрогол 6000 0,035 мг, магния стеарат 0,087 мг, гипромеллоза 1,449 мг, натрия лаурилсульфат 0,017 мг, титана диоксид 0,278 мг, белый пчелиный воск 0,047 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Диуретическое средство.

Код АТХ: С03ВА11

Фармакодинамика

Механизм действия

Индапамид относится к производным сульфонида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона.

При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и гипотензивным эффектом.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях II и III фаз при использовании индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой гипотензивный эффект.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в том числе на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности;
- не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность индапамида – 93 %.

Максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) препарат достигает через 1-2 часа после перорального приема однократной дозы 2.5 мг.

Распределение

Около 75 % препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения препарата составляет 14-24 часа (в среднем 18 часов).

При регулярном приеме препарата равновесная концентрация индапамида в плазме крови увеличивается (по сравнению с однократным приемом). Вместе с тем, достигнутое равновесное состояние сохраняется в течение длительного периода времени, свидетельствуя о том, что повторный прием препарата не сопровождается накоплением индапамида в организме.

Выделение

Индапамид выводится в виде неактивных метаболитов в основном с мочой (60 - 80 % от введенной дозы).

Не более 5 % индапамида выводится из организма с мочой в неизменном виде.

- У больных с почечной недостаточностью фармакокинетические свойства индапамида не

изменяются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному веществу, другим производным сульфонида или любому из вспомогательных веществ препарата (см. раздел «Состав»);
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия;
- гипокалиемия

В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Арифон® не рекомендуется пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

В связи с отсутствием клинических данных препарат не рекомендуется применять у детей до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

В исследованиях на животных не было выявлено прямого или непрямого воздействия на беременность.

Следует избегать применения индапамида во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли индапамид или его метаболиты с грудным молоком. У новорожденного при этом может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонида 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.

Фертильность

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Нарушения функции печени и почек, нарушения водно-электролитного баланса, применение у пациентов с увеличенным интервалом QT на ЭКГ, применение у ослабленных пациентов или у пациентов, получающих одновременную терапию с препаратами, которые могут увеличивать интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гиперурикемия и подагра.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяется внутрь 1 таблетка /сутки, желательно утром.

При лечении больных артериальной гипертензией доза препарата не должна превышать 2.5 мг /сутки (увеличение риска побочного действия без усиления антигипертензивного эффекта).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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.

В клинических исследованиях гипокалиемия (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л) наблюдалась у 25 % пациентов, а концентрация калия менее 3,2 ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов через 4-6 недель после начала терапии. После 12 недель терапии среднее снижение концентрации калия в плазме составляло 0,41 ммоль/л.

Большинство нежелательных реакций (лабораторные и клинические показатели) носят дозозависимый характер.

Список нежелательных реакций приведен в таблице

Частота побочных реакций, которые были отмечены во время терапии индапамидом, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз	Очень редко
	Апластическая анемия	Очень редко
	Гемолитическая анемия	Очень редко
	Лейкопения	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперкальциемия	Очень редко
	Снижение концентрации калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна
	Гипонатриемия (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Вертиго	Редко
	Повышенная утомляемость	Редко
	Головная боль	Редко
	Парестезии	Редко
	Обморок	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Миопия	Частота неизвестна
	Нечеткое зрение	Частота неизвестна
	Нарушение зрения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Аритмия	Очень редко
	Тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Понижение артериального давления	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота	Нечасто
	Тошнота	Редко

	Запор	Редко
	Сухость во рту	Редко
	Панкреатит	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени	Очень редко
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)	Частота неизвестна (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)
	Гепатит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Реакции повышенной чувствительности	Часто
	Макуло-папулезная сыпь	Часто
	Пурпура	Нечасто
	Ангионевротический отек	Очень редко
	Крапивница	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко
	Синдром Стивена-Джонсона	Очень редко
	Возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки	Частота неизвестна
	Фоточувствительность (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Очень редко
Отклонения от нормы лабораторных показателей и результатов обследований	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)	Частота неизвестна
	Повышение концентрации глюкозы в крови (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна

	Повышение концентрации мочевой кислоты (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна
	Повышение концентрации печеночных ферментов	Частота неизвестна

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

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

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

Лечение

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промывание желудка и/или назначения активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- 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 содержание лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

СОЧЕТАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩЕЕ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ

- Препараты, способные вызывать аритмию типа “пируэт”:

- антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);

- некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);
- другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в).

Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно аритмии типа “пируэт” (фактор риска - гипокалиемия).

Следует определить концентрацию калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать ее 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 аритмию типа “пируэт”.

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

Возможно снижение антигипертензивного действия индапамида.

Существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения клубочковой фильтрации. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ):

Назначение ингибиторов АПФ пациентам с изначально сниженной концентрацией ионов натрия в крови (особенно пациентам со стенозом почечной артерии) сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности.

Пациентам с *артериальной гипертензией* и возможно сниженным, вследствие приема диуретиков, содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:

- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретика. 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 диуретика.

Во всех случаях в первые недели приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (концентрацию 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 – ее 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 концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

СОЧЕТАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, 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, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

Не следует использовать метформин, если уровень креатинина 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, антипсихотические средства (нейролептики):***

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

- ***Соли кальция:***

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

- ***Циклоспорин, такролимус:***

Возможно увеличение содержания креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

- ***Кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении):***

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно в случае нарушения электролитного баланса. В этом случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). 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 лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Необходим постоянный контроль содержания ионов натрия, так как первоначально снижение концентрации натрия в плазме крови может быть бессимптомным. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям.

Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии.

Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота 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 риск развития гипокалиемии (< 3,4 ммоль/л), у пациентов группы повышенного риска следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных и/или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами.

Гипокалиемия, также как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию тяжелых аритмий и, особенно, аритмии типа “пируэт“, которые могут приводить к летальному исходу. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения.

При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

- *Содержание кальция в плазме крови:*

Следует иметь в виду, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут 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 диуретических препаратов 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 обостряться течение 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 жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. Если функция почек не нарушена, такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без последствий, однако при уже имеющейся почечной недостаточности состояние пациента может ухудшиться.

Спортсмены

Активное вещество, входящее в состав препарата Арифон[®], может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Действие веществ, входящих в состав препарата Арифон[®], не приводит к нарушению внимания. Однако у некоторых людей могут развиваться различные реакции в ответ на снижение артериального давления, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг.

По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия (при необходимости).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступных для детей местах.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

ПРЕПАРАТ НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

Регистрационное удостоверение выдано «Лаборатории Сервье», произведено «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

«Лаборатории Сервье Индастри»:

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается:

- латиницей логотип «Лаборатории Сервье».