

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АРИФОН® Ретард
(ARIFON® Retard)

Склад.

Діюча речовина: 1 таблетка містить індапаміду 1,5 мг.

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гіпромелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, титану діоксид, гліцерин, макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії

Фармакотерапевтична група.

Нетіазидні діуретики з помірною діуретичною активністю.

Код АТС: С03ВА11.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Есенціальна гіпертензія.

Протипоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування: одна таблетка (1,5 мг) на добу, бажано вранці. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи, запиваючи водою.

Застосування більш високих доз препарату не призводить до збільшення антигіпертензивного ефекту, але діуретичний ефект зростає.

Пацієнти з груп ризику - див. розділ "Особливості застосування".

Побічні реакції.

Більшість небажаних ефектів, як клінічних, так і з боку лабораторних показників, є дозозалежними.

Тіазидоподібні діуретики, в тому числі індапамід, можуть спричинити небажані ефекти, які перераховано нижче, з використанням наступного правила: дуже часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000); частота невідома (частота не може бути визначена згідно наявної інформації).

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

Розлади з боку нервової системи: рідко запаморочення, втомлюваність, головний біль, парестезія.

Розлади з боку серцево-судинної системи: дуже рідко – аритмія, артеріальна гіпотензія.

Розлади з боку травного тракту: нечасто – блювання; рідко – нудота, запор, сухість у роті; дуже рідко – панкреатит.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже рідко – ниркова недостатність.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – порушення функції печінки; із невідомою частотою - при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії.

Прояви з боку шкіри та підшкірної тканини – реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у

пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій: часто – макропапульозний висип; нечасто – пурпура; дуже рідко – ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний некроліз шкіри, синдром Стівенса-Джонсона. Із невідомою частотою можливе загострення існуючого системного червоного вовчака. Повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості.

Лабораторні показники:

Гіпокаліємія. Під час клінічних досліджень гіпокаліємія (калій в плазмі крові < 3,4 ммоль/л) спостерігалась у 10 % пацієнтів та 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.

Дуже рідко: гіперкальцемія.

Із невідомою частотою:

- 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 тiazидними діуретиками: раціональність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою та цукровим діабетом.

Передозування.

Симптоми передозування (прийняття дуже великих доз), 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 шлунку та/або призначенням активованого вугілля з наступним відновленням водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Слід уникати призначення діуретиків вагітним жінкам та ніколи не застосовувати їх для лікування фізіологічних набряків вагітних. Діуретики можуть призвести до фетоплацентарної ішемії із ризиком затримки росту плода.

Під час періоду годування груддю застосування індапаміду протипоказане через наявність даних щодо його проникнення у грудне молоко.

Діти.

АРИФОН® Ретард не рекомендовано застосовувати для лікування дітей та підлітків через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Особливості застосування.

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тiazидоподібних діуретиків може спричинити виникнення енцефалопатії, особливо при порушеннях електролітного балансу. В такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

У пацієнтів літнього віку креатинін плазми має бути на рівні, що відповідає віку, вазі та статі пацієнтів. Пацієнтам літнього віку АРИФОН® Ретард може призначатись, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції нирок є незначними.

Ниркова недостатність та діуретики. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане. Тiazидні та тiazидоподібні діуретики найбільш ефективні, 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 приймання діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня мочевины 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, що 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 генезу. У таких пацієнтів гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует", яка може бути фатальною.

Натрій плазми. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, яка іноді має серйозні наслідки. Зниження натрію в плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому регулярний моніторинг є необхідним. Він має проводитися частіше у 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.

Пацієнти із подагрою. У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може бути тенденція до підвищення кількості нападів подагри.

До складу препарату входить *лактоза*, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано його призначати.

У *спортсменів* індапамід може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Арифон® Ретард не порушує пильність, але у разі виникнення симптомів, що пов'язані із 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 форми взаємодій.

Не рекомендовані комбінації:

Літій: Можливе підвищення рівня літію у плазмі крові та поява симптомів передозування внаслідок зменшення виведення літію (як й при безсольовій дієті). Якщо потрібне призначення діуретика, необхідно проводити ретельний моніторинг рівню літію у плазмі та адаптувати 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, дизопирамід);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні препарати:
 - o фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин);
 - o бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд);
 - o бутирофенони (дроперидол, галоперидол);
- інші лікарські засоби: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенний.

Перед призначенням такої комбінації перевіряють рівень калію та, за необхідності, коригують його.

Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми та ЕКГ. За наявності гіпокаліємії слід призначати препарати, які не спричиняють виникнення torsade de points.

Нестероїдні протизапальні препарати (для системного призначення), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, великі дози саліцилатів (більше 3 г/день):

- можуть зменшувати гіпотензивний ефект індапаміду;

- у пацієнтів із 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 із артеріальною гіпертензією, у яких попереднє застосування діуретика призвело до гіпонатріємії, необхідно: або за три доби до початку лікування інгібіторами АПФ припинити застосування діуретиків та потім, за необхідності, відновити терапію діуретиком, або розпочинати призначення інгібітору АПФ з низької початкової дози із наступним поступовим збільшенням дози. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю починати застосування інгібітору АПФ слід 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 за 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, тріамтерен):

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 діуретиків. 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 прийманням 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: можливо виникнення гіперкальціємії внаслідок зниження елімінації кальцію з 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Індапамід - сульфонамідний діуретик з індоловим кільцем, який фармакологічно споріднений з тiazидними діуретиками та призначається для лікування артеріальної гіпертензії.

Індапамід діє на рівні нирок і судин.

Індапамід інгібує реабсорбцію натрію в 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 гіпертензивних пацієнтів 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 PGE₂ та простагландину PGI₂ (вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів).

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Більше того, як було показано в дослідженнях різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід :

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцерин, холестерин/ЛПНП та холестерин/ЛПВП),
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тiazидів та тiazидоподібних діуретиків не збільшується, в той час як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.

Фармакокінетика.

Активна речовина - індапамід 1,5 мг знаходиться в таблетці пролонгованої дії, яка створена на основі гідрофільного матриксу. Розподілення індапаміду в системі матриксу забезпечує рівномірне вивільнення індапаміду з таблетки.

Індапамід, що вивільнюється з таблетки, швидко та повністю всмоктується в 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 в плазмі крові в 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 прийманні рівень стабільної концентрації індапаміду в плазмі крові (плато) досягається через 7 днів. Цей рівень концентрації в плазмі крові лишається стабільним тривалий час без виникнення кумуляції.

Індапамід виводиться із сечею (70 % від дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів.

Нирковий кліренс складає 60-80 % від загального кліренсу.

У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі до 30°C.

Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка.

По 30 таблеток в блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Або по 15 таблеток в блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція.
Les Laboratoires Servier Industrie, France.
905 route de Saran
45520 Gidy, France.

Або

Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія.
Servier (Ireland) Industries Ltd, Ireland.
Gorey Road, Arklow Co Wicklow, Ireland

Або

АНФАРМ Підприємство Фармацевтичне АТ, Польща
ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA
03-236 Warszawa, ul. Annopol 6b, Poland

Заявник та його адреса.

Лабораторії Серв'є, Франція
Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine France.