

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «05»09.2016 г.  
№ 003759

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
АРИФОН® РЕТАРД**

**Торговое название**

Арифон® Ретард

**Международное непатентованное название**

Индапамид

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с пролонгированным высвобождением 1,5 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - индапамид 1,5 мг,

*вспомогательные вещества*: гипромеллоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный,

*состав пленочной оболочки*: глицерол, гипромеллоза, макрогол 6000, магния стеарат, титана диоксид (E171)

**Описание**

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Диуретики. Нетиазидные диуретики, действующие на кортикальный сегмент петли Генле. Сульфонамиды. Индапамид.

**Код АТХ:** C03BA11

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Индапамид 1,5 мг выпускается в лекарственной форме пролонгированного действия на основе матриксной системы, в которой лекарственное вещество

распределено в основе, что обеспечивает пролонгированное высвобождение индапамида.

### *Абсорбция*

Высвобождаемая часть индапамида быстро и полностью абсорбируется через желудочно-кишечный тракт.

Прием пищи незначительно увеличивает скорость абсорбции, но не оказывает влияния на количество абсорбируемого препарата.

Максимальная концентрация в сыворотке достигается через 12 часов после однократного приема. Повторный прием снижает колебания содержания в сыворотке между 2 дозами.

Абсорбция варьируется в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

### *Распределение*

Связывание индапамида с белками плазмы составляет 79%.

Период полувыведения из плазмы составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов).

Равновесная концентрация достигается через 7 дней.

Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме.

### *Метаболизм*

Выводится в виде неактивных метаболитов с мочой (70% дозы) и калом (22%).

### *Пациенты высокой степени риска*

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры остаются без изменений.

## ***Фармакодинамика***

### Механизм действия

Индапамид – это производное от сульфонида с индольным кольцом. По своим фармакологическим свойствам он близок к тиазидным диуретикам, его действие связано с ингибированием обратной абсорбции натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Увеличивает выделение с мочой натрия и хлоридов и, в меньшей степени, калия и магния, увеличивая тем самым диурез и оказывая антигипертензивное действие.

### *Фармакодинамические эффекты*

В исследованиях II и III фазы с использованием монотерапии доказан антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение 24 часов. Это отмечалось при дозах, вызывавших умеренное усиление диуреза.

Антигипертензивное воздействие индапамида связано с улучшением артериальной эластичности и снижением артериального и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как побочные эффекты продолжают увеличиваться. Если лечение неэффективно, дозу не следует увеличивать.

Краткосрочное, среднесрочное и длительное лечение индапамидом пациентов с гипертензией показало, что он:

- не оказывает влияния на метаболизм липидов: триглицериды, ЛПНП-холестерин и ЛПВП-холестерин;
- не изменяет параметры углеводного обмена, даже у пациентов с гипертензией и диабетом.

### **Показания к применению**

- эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых

### **Способ применения и дозы**

*Способ применения*

Для перорального приема.

*Режим дозирования*

Препарат рекомендуется принимать по одной таблетке в сутки однократно (24 часа), желательно утром. Таблетки следует глотать, не разжевывая, запивая водой.

Повышение дозы не приводит к увеличению антигипертензивного действия Арифона® Ретард, но усиливает мочегонный эффект.

*Особые группы пациентов*

*Нарушение функции почек:*

Если у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), то лечение противопоказано.

Терапевтическое воздействие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков наиболее эффективно, только если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

*Нарушение функции печени :*

При тяжелой печеночной недостаточности лечение противопоказано.

*Пациенты пожилого возраста :*

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны быть скорректированы с учетом возраста, веса и пола. Лечение пожилых пациентов препаратом Арифона® Ретард возможно только в том случае, если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

*Дети и подростки:*

Безопасность и эффективность препарата Арифона® Ретард у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

### **Побочные действия**

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

Во время клинических исследований гипокалиемия (уровень калия в плазме <3,4 ммоль/л) наблюдалась у 10 % пациентов и < 3,2 ммоль/л у 4 % пациентов после 4—6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме составляло 0,23 ммоль/л.

Большинство нежелательных реакций, затрагивающих клинические или лабораторные параметры, зависит от дозы лекарственного препарата.

Очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (>1/10000), частота не установлена (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным).

#### *Часто (>1/10):*

- красные приподнятые кожные высыпания;
- аллергические реакции

#### *Не часто (>1/100, <1/10):*

- рвота
- красные точки пятна на коже (пурпура)

#### *Редко (>1/10000, <1/1000):*

- чувство усталости, головная боль, ощущение покалывания в теле (парестезия), головокружение;
- нарушения со стороны пищеварительной системы (такие как тошнота, запор), сухость во рту

#### *Очень редко (>1/10000):*

- изменение клеток крови, такие как тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов, что приводит к легкому появлению синяков и кровотечениям из носа), лейкопения (снижение содержания лейкоцитов, которое может вызывать необъяснимое повышение температуры тела, боль в горле или другие гриппоподобные симптомы — в случае их возникновения обратитесь к врачу), агранулоцитоз, апластическая анемия, и гемолитическая анемия (снижение количества эритроцитов)
- гиперкальцемия
- аритмия, гипотензия
- нарушение функции печени

- панкреатит
- ангионевротический отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, злокачественная экссудативная эритема
- почечная недостаточность

#### *Частота неизвестна*

- обморок
- если вы страдаете острой системной красной волчанкой (вид коллагеновой болезни), то возможно ухудшение;
- поступали сообщения о случаях возникновения реакции фоточувствительности (изменение внешнего вида кожи) после воздействия солнечных или искусственных ультрафиолетовых лучей (см. раздел «особые указания»)
- близорукость (миопия)
- нечеткость зрения
- нарушение зрения
- возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы «особые указания» и «противопоказания»)
- гепатит
- Возможно изменение некоторых лабораторных параметров, поэтому для проверки вашего состояния ваш врач может назначить проведение анализа крови. Могут наступить следующие изменения лабораторных параметров:
  - низкое содержание калия в крови, особенно значительное у некоторых групп населения высокого риска (см. раздел «особые указания»)
- низкое содержание натрия в крови (см. раздел «особые указания»)
- увеличение содержания мочевой кислоты, (см. раздел «особые указания»)
- увеличение содержания глюкозы в крови (см. раздел «особые указания»)
- повышение уровня ферментов печени
- желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможен летальный исход), (см. разделы «особые указания» и «лекарственные взаимодействия»)
- удлинение интервала QT на электрокардиограмме, (см. разделы «особые указания» и «лекарственные взаимодействия»)

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к индапамиду, другим сульфонидам или одному из вспомогательных веществ
- тяжелая почечная недостаточность
- печеночная энцефалопатия или тяжелое нарушение функции печени
- гипокалиемия

#### **Лекарственные взаимодействия**

##### Нерекомендуемые комбинации

Литий:

Повышение содержания лития в плазме сопровождается признаками передозировки, как и при соблюдении бессолевой диеты (снижение вывода лития с мочой). Однако, если прием диуретика необходим, рекомендуется тщательный мониторинг содержания лития в плазме и соответствующее изменение дозировки.

Комбинации, требующие осторожности при использовании

**Лекарственные препараты, способные вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт»:**

- антиаритмические препараты класса I A (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические препараты:  
фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифтороперазин);  
бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд);  
бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);  
другие препараты: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин в/в.

Повышенный риск вентрикулярной аритмии, в частности *желудочковой тахикардии типа «пируэт»* (гипокалиемия является фактором риска).

Перед началом применения данной комбинации следует определить содержание калия в плазме крови и при необходимости скорректировать его. Контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов в плазме и ЭКГ.

*При наличии гипокалиемии следует применять препараты, которые не вызывают желудочковую тахикардию типа «пируэт».*

**Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и салициловую кислоту в высоких дозах ( $\geq 3$  г/день):**

Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида.

Риск развития острой почечной недостаточности у пациентов с обезвоживанием организма (пониженная клубочковая фильтрация) Следует восстановить водный баланс пациента, контролировать функцию почек в начале лечения.

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ):**

Риск внезапной гипотензии и/или острой почечной недостаточности при начале применения ингибитора АПФ на фоне существующей натриевой недостаточности (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии).

*В случае гипертензии*, если ранее проводившееся лечение диуретиком могло привести к натриевой недостаточности, необходимо:

- либо прекратить прием диуретика за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ и возобновить, при необходимости, прием диуретика без калийсберегающих свойств;
- либо начинать прием с небольшой дозы ингибитора АПФ и постепенно повышать его дозу.

*При сердечно-сосудистой недостаточности* лечение ингибиторами АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно после снижения дозы сопутствующего диуретика без калийсберегающих свойств.

*Во всех случаях*, в первые недели лечения ингибитором АПФ следует контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме).

**Другие препараты, вызывающие гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное применение), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника:**

Увеличение риска гипокалиемии (аддитивный эффект).

Мониторинг содержания калия в плазме и коррекция при необходимости.

Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуются применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника. **Баклофен:**

Усиление антигипертензивного эффекта.

Следует восстановить водный баланс пациента, контролировать функцию почек в начале лечения.

**Сердечные гликозиды:**

Гипокалиемия увеличивает токсическое действие сердечных гликозидов.

Мониторинг калия в плазме, ЭКГ и при необходимости коррекция терапии.

*Комбинации, которые следует принимать во внимание*

**Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):**

Хотя эта комбинация целесообразна у некоторых пациентов, возможно развитие гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или диабетом). Следует контролировать содержание калия в плазме и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

**Метформин:**

Повышенный риск молочнокислого ацидоза, вызванного метформином, связанного с возможным нарушением функции почек, вызванным применением диуретиков и особенно петлевых диуретиков. Не следует

применять метформин, если креатинин в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

#### **Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества:**

Обезвоживание организма на фоне приема диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ в высоких дозах.

Регидратация перед введением йодсодержащего вещества.

#### **Имипраминоподобные антидепрессанты, нейролептики:**

Усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

#### **Кальций (соли):**

Риск гиперкальциемии в результате снижения выведения кальция с мочой.

#### **Циклоспорин, такролимус:**

Риск увеличения содержания креатинина в плазме без каких-либо изменений в уровне циркулирующего циклоспорина, даже при отсутствии снижения содержания воды/натрия.

#### **Кортикостероиды, тетракозактид (системное применение):**

Снижение антигипертензивного эффекта (кортикостероиды вызывают задержку жидкости и натрия).

#### **Особые указания**

##### *Специальные предупреждения*

При нарушении функции печени диуретики группы тиазида могут привести к печеночной энцефалопатии, особенно при нарушении электролитного баланса. В этом случае прием диуретика должен быть немедленно прекращен.

##### *Фоточувствительность:*

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков были отмечены случаи фоточувствительности (см. раздел 4.8). Если при лечении отмечена повышенная фоточувствительность, то прием препарата рекомендуется прекратить. При необходимости повторного назначения диуретика рекомендуется защищать кожу от солнца и искусственных UVA-лучей.

##### *Вспомогательные вещества:*

Не следует назначать этот препарат пациентам с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или плохой абсорбцией глюкозы-галактозы.

##### *Особые меры предосторожности при применении*

#### **Водно-электролитный баланс:**



- **Содержание натрия в плазме:**  
Содержание натрия в плазме должно быть определено до начала лечения и затем должно измеряться во время лечения с регулярными интервалами. Снижение содержания натрия в плазме может быть первоначально асимптоматичным, поэтому требуется регулярный контроль его содержания, с более высокой частотой проверок у пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени. Все диуретики могут приводить к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия с гиповолемией могут привести к дегидратации и развитию ортостатической гипотензии. Сопутствующие потери ионов хлора могут вызвать вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота возникновения и степень этого эффекта незначительны.

- **Содержание калия в плазме:**  
Снижение содержания калия с возможной последующей гипокалиемией является основным риском приема тиазида и других диуретиков на его основе. Необходимо избегать риска возникновения гипокалиемии (< 3,4 ммоль/л) у некоторых групп повышенного риска: пожилых людей, людей с недостаточным питанием и/или принимающих несколько препаратов одновременно, пациентов с циррозом печени с отеками и асцитами, пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В этой ситуации гипокалиемия увеличивает токсическое действие сердечных гликозидов и риск возникновения аритмии.

Пациенты с большим интервалом QT также подвергаются риску, независимо от его врожденной или ятрогенной природы. Гипокалиемия, а также брадикардия являются предрасполагающим фактором возникновения тяжелой аритмии, в частности, потенциально смертельной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Во всех указанных выше ситуациях необходим более частый мониторинг содержания калия в плазме. Первое измерение содержания калия в плазме должно быть выполнено в первую неделю начала лечения.

При выявлении гипокалиемии следует провести коррекцию этого состояния.

- **Содержание кальция в плазме:**  
Применение тиазида и диуретиков на его основе может привести к снижению выведения кальция с мочой и вызвать небольшое временное повышение содержания кальция в плазме. Явно выраженная гиперкальциемия может быть обусловлена ранее нераспознанным гиперпаратиреозом.

В этом случае лечение должно быть приостановлено до исследования паразитовидной функции.

#### **Содержание глюкозы в крови:**

При диабете важно контролировать содержание глюкозы в крови, в особенности в случае наличия гипокалиемии.

#### **Мочевая кислота:**

Возможно повышение вероятности возникновения приступов подагры у пациентов с гиперурикемией.

#### **Почечная функция и диуретики:**

Полная эффективность тиазида и диуретиков на его основе достигается только при нормальной или незначительно нарушенной функции почек (содержание креатинина в плазме ниже приблизительного уровня 25 мг/л, т. е. 220 мкмоль/л для взрослого пациента). У пожилых пациентов уровень содержания креатинина в плазме должен быть скорректирован в зависимости от возраста, веса и пола пациента.

Гиповолемия, обусловленная потерей жидкости и натрия, вызванная диуретиком в начале приема, приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может привести к повышению содержания мочевины в крови и креатинина в плазме. Такая временная недостаточность почечной функции не будет иметь последствий для пациентов с нормальной функцией почек, однако может ухудшить состояние пациента при имевшейся ранее почечной недостаточности.

#### **Спортсмены:**

Спортсменам следует обратить внимание на наличие в данном лекарственном препарате лекарственного вещества, которое может дать положительный результат тестов на допинг.

#### **Беременность, лактация и фертильность**

##### *Беременность*

Данные по применению индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены. При продолжительном воздействии тиазидов в третьем триместре беременности возможно снижение объема плазмы крови у матери, а также маточно-плацентарного кровотока, которое может привести к развитию фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

Исследования на животных не выявили прямых или косвенных вредных эффектов в отношении репродуктивной токсичности

В качестве меры предосторожности желательно избегать использования индапамида в период беременности.

### *Лактация*

Имеется недостаточно информации о проникновении индапамида и его метаболитов в женское молоко. Возможно возникновение повышенной чувствительности к производным сульфонамида и гипокалиемии. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен.

Индапамид близок по своим свойствам к тиазидным диуретикам, применение которых во время кормления грудью ассоциировалось с уменьшением или даже полным подавлением лактации.

Арифон® Ретард не следует применять во время кормления грудью.

### *Фертильность*

Исследования репродуктивной токсичности выявлено отсутствие влияния на фертильность у самок и самцов крыс. Не ожидается никакого влияния на фертильность у человека.

### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами*

Арифона® Ретард не вызывает снижения скорости реакции, однако в отдельных случаях из-за снижения артериального давления могут возникать различные реакции, особенно в начале лечения или при добавлении к проводимой терапии другого антигипертензивного лекарственного препарата. В результате этого может возникать снижение возможностей управлять транспортными средствами или механизмами.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Индапамид не оказывает токсического действия в дозах до 40 мг, то есть в 27 раз больше терапевтической дозы.

Признаки острого отравления проявляются в первую очередь нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Из клинических симптомов возможны тошнота, рвота, гипотензия, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия вплоть до анурии (вследствие гиповолемии).

### *Лечение*

Неотложные меры направлены на быстрое удаление препарата из организма посредством промывания желудочно-кишечного тракта и/или назначения активированного угля, с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в специализированном центре.

## **Форма выпуска и упаковка**

По 15 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года

Не принимать по истечении срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Les Laboratoires Servier Industrie, Франция

**Владелец регистрационного удостоверения**

Les Laboratoires Servier, Франция



*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по продукции, а также за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

**ТОО «Сервье Казахстан»**

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: (727) 386 76 67

Электронная почта: [kazadinfo@kz.netgrs.com](mailto:kazadinfo@kz.netgrs.com)