ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Равел® SR

(Rawel® SR)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка пролонгованої дії містить 1,5 мг індапаміду;

допоміжні речовини: гіпромелоза, целактоза (містить лактози моногідрат та целюлозу порошкоподібну), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, опадрай Y-1-7000 (містить гіпромелозу, макрогол 400 та титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, білого кольору, злегка двоопуклі таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Діуретики з помірно вираженою діуретичною активністю, за винятком тіазидів. Сульфонаміди, прості. Індапамід. Код АТХ С03В А11.

Фармакологічні властивості.

Індапамід – сульфонамідний діуретик з індоловим кільцем, що фармакологічно споріднений із 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 і меншою мірою − калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез.
Фармакодинамічні ефекти

Клінічні дослідження II–III фази із застосуванням індапаміду як монотерапії продемонстрували, що антигіпертензивний ефект індапаміду триває протягом 24 годин. Діуретичний ефект був помірним. Діуретичний ефект був помірним. Антигіпертензивна дія індапаміду пов’язана із

покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидів та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних явищ зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, підвищувати дозу не рекомендується.

Індапамід при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією:

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів низької щільності та холестерин ліпопротеїдів високої щільності),
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на цукровий діабет та з артеріальною гіпертензією.

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 простацикліну PGI_2 (вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Вивільнена фракція індапаміду швидко та повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Прийом їжі дещо підвищує швидкість абсорбції, але не впливає на кількість препарату, що всмокталася.

Максимальна концентрація у плазмі крові після прийому одноразової дози досягається приблизно через 12 годин, подальше застосування препарату зменшує коливання рівня індапаміду у плазмі крові у міждозовому інтервалі. Існують інтраіндивідуальні коливання.
Розподіл

Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79 %.

Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин).

Рівень стабільної концентрації досягається через 7 днів. Регулярне застосування не спричиняє кумуляції.

Виведення

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

Пацієнти групи високого ризику

У пацієнтів із нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до індапаміду, до інших сульфонамідів або до інших інгредієнтів препарату, тяжка ниркова недостатність, печінкова енцефалопатія або тяжкі порушення функції печінки, гіпокаліємія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації

Літій

При одночасному застосуванні з літієм можливе підвищення рівня літію у плазмі крові та поява симптомів передозування, як при дієті без натрію (зменшення виведення літію нирками). Якщо необхідне застосування діуретиків, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію у крові та у разі необхідності коригувати дозу.

Комбінації, застосування яких потребує обережності

Препарати, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes»

· антиаритмічні препарати класу Ia (хінідин, гідрохінін, дизопірамід),

· антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід, бретилій),

· деякі нейролептики: фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифторперазин),

· бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд),

· бутирофенони (дроперидол, галоперидол),

· інші антипсихотики (наприклад пімозид),

· інші лікарські засоби: бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенний, метадон, астемізол, терфенадин.

Супутній прийом індапаміду з будь-якими з цих препаратів, особливо при наявності гіпокаліємії, підвищує ризик шлуночкових аритмій, особливо типу «*torsades de pointes*». Слід контролювати рівень калію у плазмі крові та у разі необхідності коригувати його до початку прийому такої комбінації. Слід контролювати клінічні прояви, рівень електролітів у плазмі крові та ЕКГ. При наявності гіпокаліємії слід застосовувати речовини, які не спричиняють

несприятливої реакції у вигляді шлуночкової тахікардії типу *«torsades de pointes»*.

Нестероїдні протизапальні препарати (системного застосування), включаючи селективні інгібітори СОХ-2, високі дози ацетилсаліцилової кислоти (≥ 3 г/добу)

Можливе зменшення гіпотензивного ефекту індапаміду. У зневоднених пацієнтів підвищується ризик виникнення гострої ниркової недостатності (через зниження клубочкової фільтрації). Слід забезпечити пацієнта рідиною; на початку лікування слід контролювати функцію нирок.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)

При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ у пацієнтів зі зниженим рівнем натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії) може виникнути раптова артеріальна гіпотензія та/або гостра ниркова недостатність на початку лікування.

При артеріальній гіпертензії, коли попереднє лікування діуретиками могло б спричинити зменшення натрію, необхідно:

· припинити прийом діуретика за 3 дні до початку лікування інгібіторами АПФ та у разі необхідності знову розпочати прийом діуретика, що виводить калій;

· або вводити низькі початкові дози інгібітору АПФ та поступово збільшувати дозування.

У пацієнтів із серцевою недостатністю із застійними явищами слід розпочинати лікування дуже низькими дозами інгібітору АПФ, бажано після зниження дози діуретика, що виводить калій.

Усім пацієнтам слід перевіряти функцію нирок (рівень креатиніну у плазмі крові) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Інші препарати, що спричиняють гіпокаліємію:

· амфотерицин В (внутрішньовенний),

· глюко- та мінералокортикоїди (системного застосування),

· тетракозактид,

· стимулюючі проносні засоби.

Підвищується ризик гіпокаліємії (адитивна дія). Слід перевіряти рівень калію у плазмі крові та у разі необхідності коригувати його. Пацієнтам необхідно з обережністю приймати супутні препарати дигіталісу. Не слід застосовувати проносні препарати, що стимулюють перистальтику.

Баклофен

Посилює гіпотензивний ефект.

Пацієнтам слід пити достатню кількість рідини; на початку лікування необхідно перевірити функцію нирок.

Серцеві глікозиди

Наявність гіпокаліємії та/або гіпомагніємії сприяє кардіотоксичності серцевих глікозидів. Необхідно контролювати концентрацію калію і магнію у плазмі крові та параметри ЕКГ та, якщо необхідно, коригувати лікування.

Комбінації, застосування яких потребує особливого нагляду

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Комбінації, що потребують уваги

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен)

Такі комбінації прийнятні для деяких пацієнтів, але при цьому можливий розвиток гіпокаліємії. Зокрема, у пацієнтів з нирковою недостатністю або цукровим діабетом існує ризик розвитку гіперкаліємії. Необхідно контролювати концентрацію калію у плазмі крові та параметри ЕКГ та, якщо необхідно, провести лікування.

Метформін

При функціональній нирковій недостатності, пов’язаній із застосуванням діуретиків та особливо петльових діуретиків, збільшується ризик того, що метформін може спричинити молочнокислий ацидоз. Пацієнтам не можна застосовувати метформін при рівні креатиніну у плазмі крові понад 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків і 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби

У разі дегідратації, пов’язаної із застосуванням діуретиків при застосуванні йодоконтрастних засобів, особливо у високих дозах, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Іміпраміноподібні антидепресанти, нейролептики

Спостерігається посилення гіпотензивної дії індапаміду та посилюється ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивна дія).

Солі кальцію

Ризик гіперкальціємії внаслідок зниження виведення кальцію нирками.

Циклоспорин, такролімус

Ризик підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові без будь-яких змін рівнів циклоспорину у кровообігу, навіть при відсутності зменшення рідини/натрію.

Кортикостероїди, тетракозактид (системні)

Може знижуватися гіпотензивний ефект (затримка рідини і натрію в організмі).

Особливості застосування.

Світлочутливість

Були повідомлення про випадки реакції світлочутливості при прийомі тіазидів та тіазидних діуретиків. Якщо під час лікування виникає реакція світлочутливості, рекомендується припинити лікування. Якщо є необхідність у повторному введенні індапаміду, рекомендується захистити вразливі ділянки від сонця чи штучного ультрафіолетового опромінювання.

Особливі застереження щодо деяких допоміжних речовин.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не можна застосовувати цей препарат.

Водно-електролітний баланс

Концентрація натрію у плазмі крові

Необхідно контролювати рівень натрію у плазмі крові перед початком лікування та регулярно під час лікування. Зниження рівня натрію у плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому регулярний моніторинг є необхідним. Моніторинг рівня натрію слід проводити частіше у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із цирозом печінки. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, що іноді має серйозні наслідки. Гіпонатріємія із 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).

Концентрація калію у плазмі крові

Зниження рівня калію плазми крові із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Гіпокаліємія може бути причиною м’язових розладів. Надходила інформація про виникнення рабдоміолізу, переважно з супутньою тяжкою гіпокаліємією. Імовірність розвитку гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) має бути попереджена у певних категорій пацієнтів високого ризику, таких як пацієнти літнього віку, пацієнти, які недостатньо харчуються, та/або пацієнти, які приймають багато медикаментів, пацієнти із цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю. У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій.

Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», що може призвести до летального наслідку.

В усіх вищезазначених випадках необхідний частіший контроль рівня калію у крові. Перший аналіз має бути здійснений протягом 1-го тижня лікування.

У разі виявлення гіпокаліємії слід провести її корекцію. Гіпокаліємія, що виникла у зв’язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Концентрація магнію у плазмі крові

Показано, що тіазиди та споріднені діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Концентрація кальцію у плазмі крові

Тіазидні і споріднені діуретики можуть зменшувати виведення кальцію із сечею і спричинити незначне транзиторне збільшення концентрації кальцію у плазмі крові. Стійка гіперкальціємія може бути зумовлена наявністю гіперпаратиреозу. Тому лікування діуретиком слід припинити до перевірки функції паращитовидної залози.

Рівень глюкози у крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема при гіпокаліємії.

Сечова кислота

У пацієнтів з гіперурикемією може спостерігатися тенденція до нападів подагри.

Функція нирок та діуретики

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними (креатинін плазми крові < 25 мг/л, тобто 220 ммоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку креатинін у плазмі крові має бути на рівні, що відповідає віку, масі тіла та статі. Гіповолемія, пов’язана із втратою води та натрію внаслідок застосування діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків в осіб із нормальною функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.

Спортсмени

Спортсменам слід мати на увазі, що Равел® SR містить активну речовину, яка може спричиняти позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Препарати сульфаніламіду або похідних сульфаніламіду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до виливу хоріоїдної клітини з дефектом поля зору, короткочасної короткозорості та гострої глаукоми закритого кута. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів від початку прийому препарату. Лікована гостра закрита кут глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування полягає у якнайшвидшому припиненні прийому наркотиків. Можливо, доведеться розглянути питання про оперативне медичне або хірургічне лікування, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої глаукоми закритого кута можуть включати алергію на сульфаніламід або пеніцилін в анамнезі.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки тіазидні діуретики можуть спричинити енцефалопатію, особливо у випадку електролітного дисбалансу, яка може прогресувати до

печінкової коми. У такому разі застосування діуретика слід негайно припинити.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку препарат можна призначати, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції нирок є незначними.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування індапаміду вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 випадків). Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика під час III триместру вагітності може бути зниження об'єму циркулюючої крові вагітної жінки та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого токсичного впливу на репродуктивність. Як запобіжний захід бажано уникати застосування індапаміду під час вагітності.

Годування груддю

Дані щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатні. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю пов'язують зі зменшенням або навіть пригніченням лактації. Індапамід не рекомендований у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самців та самок щурів. Впливу на фертильність людини не очікується.

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

Індапамід не впливає на швидкість реакції, але у деяких випадках, особливо на початку лікування або при супутньому застосуванні з іншими гіпотензивними засобами, можуть виникнути різні явища, пов'язані зі зниженням артеріального тиску. Внаслідок цього може порушуватися здатність керувати автомобілем або іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Слід приймати по 1 таблетці 1 раз на добу, бажано вранці. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи, і запити водою.

Максимальна добова доза – 1 таблетка. Термін лікування залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається індивідуально лікарем.

При вищих дозах антигіпертензивний ефект індапаміду не посилюється, але діуретичний та салуретичний ефекти зростають.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові слід коригувати відповідно до віку, маси тіла та статі. Таким пацієнтам можна застосовувати Равел® SR, тільки якщо функція нирок не порушена або порушення функції є незначним.

Ниркова недостатність

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) прийом препарату протипоказаний.

Тіазид та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними.

Пацієнти з порушенням функції печінки

При тяжкій печінковій недостатності прийом препарату протипоказаний.

Діти

Равел® SR не рекомендується для застосування дітям через недостатність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Ознаками гострого отруєння є порушення водно-електролітного балансу (гіпонатріємія, гіпокаліємія), що проявляється нудотою, блюванням, артеріальною гіпотензією, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, поліурією, олігурією і навіть анурією (внаслідок гіповолемії).

Першою допомогою є швидке виведення препарату з організму шляхом промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля з подальшим відновленням водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, є гіпокаліємія, реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій та макулопапульозних висипань.

Частота появи побічних реакцій класифікується таким чином: дуже поширені (≥1/10), поширені (≥1/100, <1/10), непоширені (≥1/1000, <1/100), рідко поширені (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко поширені (<1/10000), включаючи поодинокі повідомлення.

Тіазидні діуретики, включаючи індапамід, можуть спричинити нижчезазначені побічні реакції:

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже рідко поширені: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

З боку нервової системи

Рідко поширені: втомлюваність, головний біль, парестезія, запаморочення (вертиго).

Частота невідома: непритомність.

З боку органів зору

Частота невідома: міопія, затуманення зору, погіршення зору, гостра закритокутова глаукома, хоріоїдний випіт.

З боку серцево-судинної системи

Дуже рідко поширені: аритмія, артеріальна гіпотензія.

Поодинокі повідомлення: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу *«torsades de pointes»* (яка може бути летальною) (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку шлунково-кишкового тракту

Непоширені: блювання.

Рідко поширені: нудота, запор, сухість у роті.

Дуже рідко поширені: панкреатит.

З боку метаболізму та обміну речовин

Поширені: гіпокаліємія (див. розділ «Особливості застосування»).

Непоширені: гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко поширені: гіпохлоремія, гіпомагніємія.

Дуже рідко поширені: гіперкальціємія.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко поширені: порушення функції печінки.

Поодинокі повідомлення: виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»,), гепатит.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Дуже рідко поширені: ниркова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Реакції підвищеної чутливості, головним чином дерматологічні (поширені: макулопапульозні висипання; непоширені: пурпура), у пацієнтів зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса−Джонсона.

Поодинокі повідомлення: можливе погіршення перебігу існуючого системного червоного вовчака.

Повідомлялося про випадки світлочутливості (див. розділи «Особливості застосування»).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Непоширені: еректильна дисфункція.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Частота невідома: спазми м'язів, м'язова слабкість, міалгія, рабдоміоліз.

Лабораторні показники

Поодинокі повідомлення: подовження інтервалу Q-T на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування тіазидними та тіазидоподібними діуретиками: раціональність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою та цукровим діабетом; підвищення рівня печінкових ферментів.

Опис окремих побічних реакцій

Під час досліджень II і III фаз, у яких порівнювали індапамід 1,5 мг і 2,5 мг, аналіз калію в плазмі показав дозозалежний ефект індапаміду:

- Індапамід 1,5 мг: калій у плазмі крові <3,4 ммоль/л спостерігався у 10 % пацієнтів і < 3,2 ммоль/л у 4 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в плазмі становило 0,23 ммоль/л.

- Індапамід 2,5 мг: калій у плазмі крові <3,4 ммоль/л спостерігався у 25 % пацієнтів і < 3,2 ммоль/л у 10 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в плазмі становило 0,41 ммоль/л.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 2 або 3, або 6, або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.