

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.05.2020 № 1040
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3628/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України

03.04.2023 № 666

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 (E 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.

Монотерапія індапамідом продемонструвала, що його антигіпертензивний ефект триває протягом 24 годин. 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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

трансмембранного обміну іонів (головним чином кальцію);

- стимуляції синтезу простагландину PGE₂ та простагліну PGI₂ (вазодилатор 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.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до індапаміду, до інших сульфонамідів або до інших інгредієнтів препарату, тяжка ниркова недостатність, печінкова енцефалопатія або тяжкі порушення функції печінки, гіпокаліємія, вагітність, період годування груддю, дитячий вік.

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),
- деякі нейролептики: фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіорідазин, трифторперазин),
- бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд),
- бутирофенони (дроперидол, галоперидол),
- інші: бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенний.

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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

Нестероїдні протизапальні препарати (системного застосування), включаючи селективні інгібітори COX-2, високі дози саліцилової 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 ангиотензинперетворювального 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 сприяє кардіотоксичності серцевих глікозидів. Необхідно контролювати концентрацію калію 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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 тiazидів та тiazидних 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

Діуретик може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Концентрацію натрію у плазмі крові необхідно визначати перед початком лікування та через рівні проміжки часу під час лікування. Оскільки зниження концентрації натрію у плазмі крові спочатку може бути безсимптомним, обов'язково необхідно проводити регулярний моніторинг. У пацієнтів літнього віку та хворих на цироз печінки визначення концентрації натрію у плазмі крові необхідно здійснювати частіше.

Концентрація калію у плазмі крові

Головним ризиком під час лікування тiazидами та тiazидними діуретиками є зниження концентрації калію та гіпокаліємія. У пацієнтів, які погано харчуються та/або приймають одразу кілька препаратів, у пацієнтів літнього віку, у хворих на цироз печінки та асцит, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю необхідно попередити появу гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л). У таких пацієнтів гіпокаліємія збільшує кардіотоксичність препаратів дигіталісу і ризик появи аритмій.

Пацієнти з подовженим інтервалом QT також становлять певний ризик, коли причина може бути або спадкова, або спричинена препаратом. Гіпокаліємія (а також брадикардія) є сприятливим фактором розвитку небезпечних аритмій, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «*torsades de pointes*».

Таким хворим потрібно частіше перевіряти рівень калію у плазмі крові. Перше вимірювання концентрації калію у плазмі крові необхідно провести протягом першого тижня лікування.

При виявленні низьких рівнів калію у крові слід провести коригування.

Концентрація кальцію у плазмі крові

Тiazидні 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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – менше 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або її порушення незначні (рівень креатиніну у плазмі крові дорослих нижче 25 мг/л, або 220 мкмоль/л).

Гіповолемія, яка виникає на початку лікування через втрату води і натрію внаслідок застосування діуретика, може спричинити зниження клубочкової фільтрації. Це може призвести до збільшення рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові. У осіб, функція нирок яких не порушена, така транзиторна функціональна ниркова недостатність зникає без будь-яких наслідків, але при існуючій нирковій недостатності вона може погіршити стан.

Спортсмени

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

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гострою закритокутовою глаукомою. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід 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. У такому разі застосування діуретика слід негайно припинити.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку креатинін плазми має бути на рівні, що відповідає віку, масі тіла та статі пацієнтів. 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.

Вагітним жінкам слід уникати застосування діуретиків та у жодному разі не застосовувати їх для лікування фізіологічного набряку у період вагітності. Діуретики можуть спричинити ішемію плаценти з ризиком затримки розвитку плода.

Індапамід проникає у грудне молоко, тому у період годування груддю препарат не можна застосовувати. Якщо застосування препарату необхідне, годування груддю слід припинити.

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.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 та підлітки

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

Діти.

Не рекомендовано застосовувати дітям для лікування через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Індапамід є нетоксичним препаратом у дозах до 40 мг, які є приблизно у 27 разів вищими за терапевтичну дозу.

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.

Більшість побічних реакцій індапаміду, які мають відношення до клінічних та лабораторних параметрів, є залежними від дози.

Частота появи побічних реакцій класифікується таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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: хоріоїдальний випіт.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 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»).

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 тiazидними та тiazидоподібними діуретиками: раціональність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою та цукровим діабетом; підвищення рівня печінкових ферментів.

Порушення метаболізму та обміну речовин

Гіпокаліємія спостерігалась у 10 % пацієнтів (рівень калію у плазмі крові < 3,4 ммоль/л) та у 4 % пацієнтів (рівень калію у плазмі крові < 3,2 ммоль/л) через 4–6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію у плазмі крові становило 0,23 ммоль/л.

Дуже рідко поширені: гіперкальціємія.

Поодинокі повідомлення: зниження рівня калію з гіпокаліємією, особливо у певних популяцій з підвищеним ризиком (див. розділ «Особливості застосування»); гіпонатріємія з гіповолемією, що спричиняють зневоднення та ортостатичну гіпотензію. Супутня втрата іонів хлориду може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу (частота появи та ступінь тяжкості цього ефекту є незначними).

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.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє