МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Апроваск®

Регистрационный номер:

Торговое название: Апроваск®.

Группировочное название: амлодипин + ирбесартан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В одной таблетке 5 мг + 150 мг содержится:

ядро:

действующие вещества: амлодипина безилат - 7,0 мг (в пересчете на амлодипин – 5,0 мг), ирбесартан – 150,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 50 мкм – 66,0 мг; кроскармеллоза натрия – 12,0 мг, гипромеллоза 6 мПа.с – 5,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 100 мкм – 5,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,5 мг, магния стеарат – 2,5 мг;

оболочка: опадрай белый[1] – 10,0 мг.

В одной таблетке 10 мг + 150 мг содержится:

ядро:

действующие вещества: амлодипина безилат – 14,0 мг (в пересчете на амлодипин – 10,0 мг), ирбесартан – 150,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 50 мкм – 54,0 мг; кроскармеллоза натрия – 12,0 мг, гипромеллоза 6 мПа.с – 5,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 100 мкм – 10,0 мг, кремния диоксид – 2,5 мг, магния стеарат – 2,5 мг;

оболочка: опадрай розовый[2] – 10,0 мг.

В одной таблетке 5 мг + 300 мг содержится:

ядро:

действующие вещества: амлодипина безилат – 7,0 мг (в пересчете на амлодипин – 5,0 мг), ирбесартан – 300,0 мг;

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002695 - 061114
СОГЛАСОВАНО

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 50 мкм – 132,0 мг, кроскармеллоза натрия – 24,0 мг, гипромеллоза 6 мПа.с – 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 100 мкм – 17,0 мг, кремния диоксид – 5,0 мг, магния стеарат – 5,0 мг;

оболочка: опадрай желтый[3] – 20,0 мг.

В одной таблетке 10 мг + 300 мг содержится:

ядро:

действующие вещества: амлодипина безилат – 14,0 мг (в пересчете на амлодипин – 10,0 мг), ирбесартан – 300,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 50 мкм – 132,0 мг, кроскармеллоза натрия – 24,0 мг, гипромеллоза 6 мПа.с – 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 100 мкм – 10,0 мг, кремния диоксид – 5,0 мг, магния стеарат – 5,0 мг;

оболочка: опадрай белый[1] – 20,0 мг.

[1] - Опадрай белый содержит гипромеллозу – 62,50 %, титана диоксид (Е 171) – 31,25 %, макрогол-400 – 6,25 %.

[2] - Опадрай розовый содержит гипромеллозу – 57,750 %, титана диоксид (Е 171) – 29,366 %, макрогол-400 – 9,080 %, макрогол-8000 – 3,300 %, краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,504 %.

[3] - Опадрай желтый содержит гипромеллозу – 57,750 %, титана диоксид (Е 171) – 29,080 %, макрогол-400 – 9,080 %, макрогол-8000 – 3,300 %, краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,790 %.

Описание

Таблетки 5 мг + 150 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой 150/5 на одной стороне.

Таблетки 10 мг + 150 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой 150/10 на одной стороне.

Таблетки 5 мг + 300 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой 300/5 на одной стороне.

Таблетки 10 мг + 300 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской и скосом к риске на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: комбинированное гипотензивное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист).

Код АТХ: C09DB05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакодинамические свойства каждого из активных веществ, входящих в состав препарата Апроваск®, ирбесартана и амлодипина, способствуют их аддитивному антигипертензивному действию при применении в комбинации по сравнению таковым при применении каждого этих препаратов в отдельности. Как антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII), так и блокаторы «медленных» кальциевых каналов, снижают артериальное давление (АД) за счет снижения периферического сопротивления сосудов, но блокада поступления кальция в клетку и уменьшение обусловленного воздействием ангиотензина II сосудосуживающего действия являются дополняющими друг друга механизмами.

Ирбесартан

Ирбесартан является селективным сильно действующим АРАII (подтип-AT_1). Ангиотензин II является важным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), участвующим в патофизиологии развития артериальной гипертензии и в гомеостазе ионов натрия. Для проявления своего действия ирбесартан не нуждается в метаболической активации.

Ирбесартан блокирует сильное сосудосуживающее и альдостерон-секретирующее действия ангиотензина II за счет селективного антагонизма к рецепторам ангиотензина II (подтипа-AT_1), находящихся в клетках гладкой мускулатуры сосудов и коры надпочечников. Ирбесартан не имеет агонистической активности по отношению к AT_1-рецепторам. Его аффинность к AT_1-рецепторам в 8500 раз больше, чем к AT_2-рецепторам (рецепторам, у которых не было показано связи с поддержанием равновесия [гомеостаза] сердечно-сосудистой системы).

Ирбесартан не ингибирует ферменты РААС (такие как ренин, ангиотензинпревращающий фермент [АПФ]), а также не влияет на другие гормональные рецепторы или ионные каналы в сердечно-сосудистой системе, участвующие регуляции АД и гомеостаза ионов натрия. Блокада ирбесартаном AT_1-рецепторов разрывает петлю обратной связи в ренин-ангиотензиновой системе, увеличивая плазменные концентрации ренина и ангиотензина II. При применении ирбесартана снижается плазменная концентрация альдостерона,

однако при применении препарата в рекомендованных дозах не происходит существенных изменений содержания калия в сыворотке крови (среднее увеличение содержания калия в сыворотке крови составляет менее 0,1 мЭкв/л). Ирбесартан не оказывает значимого влияния на концентрации триглицеридов, холестерина или глюкозы в сыворотке крови. Ирбесартан не влияет на сывороточные концентрации мочевой кислоты или выведение мочевой кислоты почками.

Антигипертензивный эффект ирбесартана развивается после приема первой дозы и становится значимым в течение 1-2 недель лечения с максимальным эффектом, наступающим через 3-6 недель. В долгосрочных наблюдательных исследованиях эффект ирбесартана сохранялся в течение 1 года.

Однократный прием ирбесартана в дозах до 900 мг в сутки вызывал дозозависимое снижение АД. Однократный прием ирбесартана в дозах 150-300 мг в сутки приводил к большему снижению систолического (САД)/диастолического (ДАД) АД (через 24 ч после приема дозы) в положении «лежа» или «сидя» (в среднем на 8-13/5-8 мм рт. ст.), чем таковое при приеме плацебо. Эффект препарата через 24 ч после приема дозы составлял 60-70 % от соответствующего максимального снижения ДАД и САД. Оптимальная эффективность в отношении снижения АД в течение 24 ч достигается при однократном приеме препарата в сутки.

АД снижается приблизительно в одинаковой степени в положении «стоя» и «лежа». Ортостатический эффект возникает редко, и, как и при применении ингибиторов АПФ, его возникновение может ожидаться у пациентов с гипонатриемией или гиповолемией.

Антигипертензивное действие ирбесартана и тиазидных диуретиков является аддитивным. У пациентов, у которых не удается достигнуть целевых значений АД при монотерапии ирбесартаном, добавление к приему ирбесартана 1 раз в сутки небольших доз гидрохлоротиазида (12,5 мг) приводит к дополнительному (по сравнению с эффектом добавления плацебо) снижению САД/ДАД, определяемых через 24 ч после их приема, на 7-10/3-6 мм рт. ст., соответственно.

Возраст и пол не влияют на эффективность ирбесартана. Как и в случае лечения другими лекарственными препаратами, влияющими на РААС, у пациентов негроидной расы наблюдается более слабое антигипертензивное действие при монотерапии ирбесартаном. Когда ирбесартан принимается с малыми дозами гидрохлоротиазида (например, 12,5 мг в сутки) антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы приближается к таковому у пациентов европеоидной расы.

После отмены ирбесартана АД постепенно возвращается к исходному уровню. Синдрома «отмены» при прекращении приема ирбесартана не наблюдалось.

Амлодипин

Амлодипин является блокатором «медленных» кальциевых каналов из группы производных дигидропиридина, который ингибирует трансмембранный вход ионов кальция внутрь клеток миокарда и гладкой мускулатуры сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим действием на гладкую мускулатуру сосудов.

Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает частоту и выраженность приступов стенокардии, до конца не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию миокарда за счет указанных ниже двух эффектов.

1) Амлодипин расширяет периферические артериолы и за счет этого уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), так называемую постнагрузку. Так как частота сердечных сокращений при приеме амлодипина практически не увеличивается, это уменьшение нагрузки на сердечную мышцу уменьшает энерготраты миокарда и его потребность в кислороде.

2) Механизм антиангинального действия амлодипина также, по-видимому, связан с расширением главных коронарных артерий и коронарных артериол, как в зонах миокарда с нормальным кровотоком, так и в ишемизированных зонах миокарда. Это расширение коронарных сосудов увеличивает доставку кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарных артерий (при стенокардии Принцметала или вариантной стенокардии).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении «лежа» и «стоя» в течение 24 ч. Вследствие медленного начала своего действия амлодипин не предназначен для купирования гипертонических кризов.

У пациентов со стенокардией однократный в течение суток прием амлодипина при выполнении пробы с физической нагрузкой увеличивает общее время выполнения физической нагрузки, время до начала приступа стенокардии и время до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ глубиной 1 мм. Кроме этого, прием препарата уменьшает суточное количество приступов стенокардии и суточную потребность в приеме таблеток нитроглицерина.

При приеме амлодипина не наблюдалось каких-либо нежелательных метаболических эффектов или изменения концентраций липидов в крови. Амлодипин можно принимать пациентам с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Клинические доказательства эффективности комбинации ирбесартана и амлодипина с фиксированными дозами были получены в двух многоцентровых, проспективных, открытых исследованиях параллельных групп со слепой оценкой показателей

эффективности: исследования I-ADD и I-COMBINE. Результаты обоих исследований продемонстрировали достоверно большую эффективность комбинаций с фиксированными дозами ирбесартана и амлодипина по сравнению с монотерапией амлодипином или монотерапией ирбесартаном.

Фармакокинетика

Ирбесартан

Ирбесартан является препаратом, активным при приеме внутрь, который не нуждается в биотрансформации для проявления своей активности. После приема внутрь ирбесартан быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) ирбесартана в плазме крови достигается через 1,5-2 ч после его приема внутрь. Абсолютная биодоступность ирбесартана при приеме внутрь составляет 60-80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность ирбесартана.

Ирбесартан приблизительно на 96 % связывается с белками плазмы крови и практически не связывается с форменными элементами крови. Объем распределения ирбесартана составляет 53-93 л/кг.

После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}C ирбесартана на долю неизмененного ирбесартана в плазме крови приходится 80-85 % циркулирующей в системном кровотоке радиоактивности. Ирбесартан метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления. Главным метаболитом, находящимся в системном кровотоке, является ирбесартана глюкуронид (приблизительно 6 %). Ирбесартан подвергается окислению, главным образом, с помощью изофермента цитохрома Р450 - CYP2C9; изофермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме ирбесартана. Ирбесартан не метаболизируется с помощью большинства изоферментов, обычно участвующих в метаболизме лекарственных средств, таких как изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 или CYP2E1, и достоверно не индуцирует или ингибирует эти изоферменты. Ирбесартан не ингибирует изофермент CYP3A4.

Ирбесартан и его метаболиты выводятся, как печенью (с желчью), так и почками. После приема внутрь или после внутривенного введения ^{14}C ирбесартана около 20 % радиоактивности обнаруживается в моче с небольшим остаточным количеством в кале. Менее 2 % дозы выводится почками в виде неизмененного ирбесартана.

Период полувыведения ($t_{1/2}$) ирбесартана составляет 11-15 ч. Общий клиренс при внутривенном введении ирбесартана составляет 157-176 мл/мин, из которых 3,0-3,5 мл/мин приходится на долю почечного клиренса.

Ирбесартан при применении в терапевтическом диапазоне доз обладает линейной фармакокинетикой. Равновесная концентрация (C_{ss}) достигается на третий день после начала приема препарата 1 раз в сутки. Наблюдается ограниченное накопление ирбесартана в плазме крови (< 20 %) на фоне курсового приема препарата 1 раз в сутки.

У женщин с артериальной гипертензией, по сравнению с мужчинами с артериальной гипертензией, наблюдались более высокие (на 11-44 %) плазменные концентрации ирбесартана после его однократного приема, однако на фоне курсового приема ирбесартана у женщин и мужчин не наблюдалось различий в накоплении ирбесартана или в его $t_{1/2}$. Не наблюдалось связанных с полом различий в клинической эффективности ирбесартана.

У пациентов пожилого возраста без артериальной гипертензии (мужчин и женщин) (65-80 лет) с клинически нормальной функцией почек и печени площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} в плазме крови были приблизительно на 20-50 % выше, чем у пациентов более молодого возраста (18-40 лет), однако $t_{1/2}$ у пациентов молодого и пожилого возраста были сопоставимыми. Не наблюдалось значимых, связанных с возрастом, различий в клинической эффективности ирбесартана.

У пациентов негроидной расы с нормальными цифрами АД - AUC и $t_{1/2}$ ирбесартана были приблизительно на 20-25 % выше, чем у пациентов европеоидной расы с нормальными цифрами АД, однако C_{max} ирбесартана у них была практически одинаковой.

У пациентов с почечной недостаточностью (независимо от ее степени тяжести) и у пациентов, находящихся на гемодиализе, фармакокинетика ирбесартана существенно не изменяется. Ирбесартан не удаляется из крови с помощью гемодиализа.

У пациентов с печеночной недостаточностью вследствие цирроза печени легкой или средней степени тяжести фармакокинетика ирбесартана значительно не изменяется.

Эффективность и безопасность ирбесартана у детей не установлена.

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо абсорбируется с достижением C_{max} в крови между 6 и 12 ч после его приема. Абсолютная биодоступность составляет 64-90 %. Прием пищи не нарушает абсорбцию амлодипина.

Объем распределения амлодипина составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что приблизительно 97,5 % находящегося в системном кровотоке амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Через почки выводится 10 % неизмененного амлодипина и 60 % его

метаболитов; $t_{1/2}$ из плазмы крови составляет приблизительно 35 -50 ч при дозировании 1 раз в сутки.

У людей пожилого и более молодого возраста время достижения C_{max} амлодипина в крови является одинаковым. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к уменьшению, в результате чего увеличивается AUC и $t_{1/2}$.

У детей 6-12 лет и подростков 13-17 лет клиренс амлодипина при приеме препарата внутрь составлял 22,5 и 27,4 л/ч, соответственно, у мальчиков и 16,4 и 21,3 л/ч, соответственно, у девочек. Наблюдалась большая вариабельность системной экспозиции амлодипина у разных детей и подростков. Данные, полученные по применению препарата у детей младше 6 лет, являются ограниченными.

Как и у других блокаторов «медленных» кальциевых каналов, при печеночной недостаточности возможно увеличение $t_{1/2}$ амлодипина (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (во всех возрастных группах) наблюдалось увеличение AUC и $t_{1/2}$.

Фармакокинетика при применении комбинации ирбесартан/амлодипин у взрослых

Одновременный прием ирбесартана и амлодипина в виде фиксированных комбинаций в таблетках или в виде свободных комбинаций не оказывал влияния на фармакокинетику каждого из активных веществ этой комбинации.

Три фиксированные комбинации доз ирбесартана и амлодипина (150 мг/10 мг, 300 мг/5 мг и 300 мг/10 мг) являются биоэквивалентными свободным комбинациям доз (150 мг/10 мг, 300 мг/5 мг и 300 мг/10 мг), как в отношении скорости, так и в отношении степени абсорбции.

При приеме по отдельности или одновременно в дозах 300 мг и 10 мг время до достижения медиан C_{max} ирбесартана и амлодипина в плазме крови остается неизмененным, то есть, 0,75-1 ч и 5 ч после приема, соответственно. Аналогично C_{max} и AUC ирбесартана и амлодипина при приеме по отдельности или одновременно в дозах 300 мг и 10 мг находятся в одинаковых диапазонах, в результате чего при совместном приеме относительная биодоступность ирбесартана составляет 95 %, а амлодипина – 98 %.

Среднее значение $t_{1/2}$ для ирбесартана и амлодипина, принятых по отдельности или в комбинации, является практически одинаковым: 17,6 ч против 17,7 ч для ирбесартана и 58,5 ч против 52,1 ч для амлодипина. Выведение ирбесартана и амлодипина не изменяется при их приеме по отдельности или совместно.

Фармакокинетика ирбесартана и амлодипина была линейной при применении ирбесартана в дозах от 150 мг до 300 мг и амлодипина в дозах от 5 мг до 10 мг.

Фармакокинетика при применении комбинации ирбесартан/амлодипин у детей

Отсутствует какая-либо информация по приему фиксированной комбинации ирбесартана и амлодипина детьми.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии ирбесартаном или амлодипином).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ирбесартану, амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также к вспомогательным веществам препарата.
- Кардиогенный шок.
- Клинически значимый аортальный стеноз.
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

С осторожностью

- У пациентов с гиповолемией и гипонатриемией, возникающих, например, при интенсивном лечении диуретиками, гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарее, рвоте (опасность чрезмерного снижения АД, см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС (таких как пациенты с артериальной гипертензией со стенозом почечной артерии одной или обеих почек, пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса [по классификации NYHA]), лечение лекарственными препаратами, влияющими на РААС, ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии и редко - острой почечной недостаточности и/или смертью, риск развития которых нельзя исключить и при приеме АРАII, включая ирбесартан) (см. раздел «Особые указания»).

- У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA неишемической этиологии (из-за содержания в составе препарата амлодипина, применение которого у таких пациентов ассоциировалось с увеличением сообщений о развитии отека легких по сравнению с приемом плацебо, несмотря на отсутствие различий в частоте прогрессирования сердечной недостаточности) (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с печеночной недостаточностью (риск увеличения $t_{1/2}$ амлодипина – см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с почечной недостаточностью и после трансплантации почки (из-за содержания в составе препарата ирбесартана, рекомендуется контроль содержания калия и концентрации креатинина в крови); после недавней трансплантации почки (отсутствие опыта клинического применения ирбесартана).
- У пациентов со стенозом аортального и митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМП).
- У пациентов с ишемической болезнью сердца и/или клинически значимым атеросклерозом сосудов головного мозга (при чрезмерном снижении АД имеется риск усиления ишемических расстройств, вплоть до развития острого инфаркта миокарда и инсульта).
- У пациентов с синдромом слабости синусового узла (из-за содержания в составе препарата амлодипина).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

При приеме ирбесартана в дозах ≥ 50 мг/кг массы тела/сутки (что при пересчете на кг массы тела приблизительно эквивалентно максимальной рекомендованной дозе ирбесартана у человека [МРДИЧ], составляющей 300 мг/сутки) беременными крысами с 0 по 20 день гестации у плодов крыс наблюдались преходящие эффекты (незначительное или умеренное расширение почечных лоханок, гидроуретер и/или отсутствие почечных сосочков). При приеме ирбесартана в дозах ≥ 180 мг/кг массы тела/сутки (приблизительно эквивалентных 4×МРДИЧ при пересчете на кг массы тела) беременными крысами с 0 по 20 день гестации у плодов крыс наблюдалось развитие подкожного отека. Так как эти аномалии развития не наблюдались при ограничении приема ирбесартана внутрь в дозах 50, 150 и 450 мг/кг массы тела/сутки беременными крысами с 6 по 15 день гестации, то они, по-видимому, являются поздними гестационными эффектами ирбесартана. У кроликов применение ирбесартана в дозе 30 мг/кг массы тела/сутки ассоциировалось с материнской смертностью и абортированием. Выжившие самки, получавшие эту дозу,

эквивалентную 1,5×МРДИЧ при пересчете на кг массы тела, имели незначительное увеличение резорбции плодов и, соответственно, уменьшение количества живых плодов в помете. Было установлено, что ирбесартан проникает через плацентарный барьер у крыс и кроликов. У крыс и кроликов не было выявлено тератогенного действия амлодипина.

Отсутствуют достаточные по объему и хорошо контролируемые исследования применения препарата Апроваск® у беременных женщин. Воздействие на плод ингибиторов АПФ, которые принимались беременными женщинами во втором и третьем триместрах беременности, приводило к повреждению и смерти развивающегося плода. Как любые другие лекарственные средства, которые непосредственно воздействуют на РААС, препарат Апроваск® противопоказан во время беременности. Препарат Апроваск® не должен применяться у женщин с детородным потенциалом, если они не применяют эффективные способы контрацепции. В случае выявления беременности во время лечения препаратом Апроваск®, следует как можно скорее прекратить его прием (см. раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Препарат Апроваск® противопоказан во время периода грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Взрослые

Препарат предназначен для приема внутрь. Таблетку проглатывают, запивая водой. Препарат Апроваск® может приниматься как одновременно с приемом пищи, так и натощак (то есть независимо от времени приема пищи).

Обычно начальная и поддерживающая доза препарата Апроваск® – 1 таблетка в сутки.

Препарат Апроваск® следует применять у пациентов, у которых не удается достигнуть целевых значений АД при монотерапии ирбесартаном или монотерапии амлодипином, или для продолжения лечения пациентов, уже принимающих ирбесартан и амлодипин в виде отдельных таблеток. Дозы должны подбираться индивидуально, сначала с применением отдельных препаратов ирбесартана и амлодипина. Дозы подбираются в зависимости от реакции АД на проводимую терапию и целевого значения АД. Максимальная рекомендованная доза препарата Апроваск® составляет 150 мг/10 мг или 300 мг/10 мг в сутки (в связи с тем, что максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Апроваск® не установлены.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек

Обычно нет необходимости в снижении доз у пациентов пожилого возраста (см. раздел «Фармакодинамика») и пациентов с нарушениями функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Апроваск® должен применяться с осторожностью, в связи с наличием в составе препарата амлодипина (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Побочное действие

Частота нежелательных явлений/реакций (НЯ/НР), о которых сообщалось в клинических исследованиях по применению комбинации с фиксированными дозами ирбесартана и амлодипина (клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO), в клинических исследованиях по применению ирбесартана и при его постмаркетинговом применении, а также в клинических исследованиях по применению амлодипина, определялась по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) следующим образом: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %, частота неизвестна - по имеющимся данным нельзя оценить частоту встречаемости НЯ/НР.

Частота НР, о которых сообщалось при постмаркетинговом применении препарата, определялась как «частота неизвестна», так как сведения об этих НР поступали из спонтанных сообщений, без указания количества пациентов, принимавших препарат.

В клинических исследованиях по сравнению комбинаций с фиксированными дозами ирбесартан/амлодипин с монотерапией ирбесартаном или амлодипином виды и частота возникающих во время лечения нежелательных явлений, возможно, связанных с изучаемым лечением, были подобны таковым, которые наблюдались в проведенных ранее клинических исследованиях или в постмаркетинговых сообщениях при монотерапии ирбесартаном и амлодипином. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением были периферические отёки, главным образом, связанные с амлодипином.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся во время лечения и, возможно, связанные с исследуемым препаратом в клинических исследованиях ирбесартана/амлодипина (I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO)

Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: периферические отёки, отёки.

Нечасто: астения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто: ощущение сердцебиения.

Нечасто: синусовая брадикардия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль, сонливость.

Нечасто: парестезия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: кашель.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия.

Нечасто: чрезмерное снижение АД.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: отечность десен.

Нечасто: тошнота, боли в верхней части живота, запор.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: протеинурия.

Нечасто: азотемия, гиперкреатинемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: гиперкалиемия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: «тугоподвижность» суставов, артралгия, миалгия.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении ирбесартана в клинических исследованиях (включая клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO) и при его постмаркетинговом применении

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции повышенной чувствительности (аллергические реакции).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частота неизвестна: гиперкалиемия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: вертиго.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль*.

Нечасто: ортостатическое головокружение.

* частота встречаемости головной боли в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто»*.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: лейкоцитокластический васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота/рвота, боли в верхней части живота, нарушения со стороны языка, включая дисгевзию (извращение вкуса), глоссодиния (ощущение жжения и болезненности в языке), глоссит (воспаление языка).

Нечасто: диарея, диспепсия, изжога.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: желтуха, повышение показателей функциональных «печеночных» проб, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: алопеция.

Частота неизвестна: ангионевротический отёк, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Частота неизвестна: миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: нарушение функции почек, включая отдельные случаи почечной недостаточности у пациентов с факторами риска ее развития.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: повышенная утомляемость*, отёки.

Нечасто: боли в грудной клетке.

Частота неизвестна: астения.

*- частота встречаемости повышенной утомляемости в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто»*.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Частота неизвестна: падения.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении амлодипина в клинических исследованиях (включая клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: аллергические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень редко: гипергликемия.

Нарушения психики

Нечасто: бессонница, лабильность настроения.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль*, сонливость.

Нечасто: гипестезия, парестезия, тремор, извращения вкуса, синкопальные состояния.

Очень редко: периферическая нейропатия.

* - частота встречаемости головной боли в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто»*.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: зрительные расстройства.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения.

Нечасто: звон в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто: ощущение сердцебиения.

Очень редко: инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия).

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» крови к коже с чувством жара, покраснение кожных покровов*.

Нечасто: чрезмерное снижение АД.

Очень редко: васкулит.

* - частота встречаемости покраснения кожных покровов в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто»*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Нечасто: одышка, ринит.

Очень редко: покашливание.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Часто: тошнота, боли в животе, глоссодиния, глоссит.

Нечасто: диспепсия, рвота, изменение ритма дефекации, сухость слизистых оболочек полости рта.

Очень редко: панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: гепатит, желтуха и повышение активности «печеночных» ферментов (главным образом, связанное с холестазом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: контактный дерматит.

Нечасто: кожная сыпь, зуд, пурпура, повышенное потоотделение, изменение пигментации кожи (появление обесцвеченных участков кожи), алопеция.

Очень редко: ангионевротический отёк, многоформная эритема, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, мышечные судороги, миалгия, боли в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: увеличение частоты мочеиспускания, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: повышенная утомляемость, отёки*, периферические отёки.

Нечасто: боли в грудной клетке, астения, чувство недомогания, боли.

Редко: отёки лица.

* - по данным исследований I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO частота встречаемости отеков: *«нечасто».*

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела.

Передозировка

Симптомы

При приеме взрослыми ирбесартана в дозах до 900 мг в сутки установлено отсутствие токсичности.

Имеющиеся данные для амлодипина предполагают, что сильная передозировка может привести к выраженной периферической вазодилатации и, возможно, к развитию рефлекторной тахикардии. Сообщалось о развитии выраженного и длительного чрезмерного снижения АД, вплоть до развития шока со смертельным исходом.

Лечение

Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением. Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим основные жизненно важные функции организма.

Отсутствует специальная информация по лечению передозировки ирбесартана.

Предлагаемые меры при передозировке препарата Апроваск® включают промывание желудка. Прием активированного угля здоровыми добровольцами сразу после или через 2 ч после приема внутрь 10 мг амлодипина показал незначительное уменьшение абсорбции амлодипина.

В связи с тем, что амлодипин имеет высокую связь с белками крови, а ирбесартан не выводится из организма при помощи гемодиализа, маловероятно, что при передозировке может быть полезен гемодиализ.

Если произошла очень большая передозировка, следует начать активный мониторинг сердечной деятельности и дыхания. Необходимо частое измерение АД. Клинически значимое снижение АД вследствие передозировки амлодипина требует активного поддержания сердечно-сосудистой деятельности, включая придание возвышенного положения конечностям. Следует следить за объемом циркулирующей крови и выделением мочи. Может потребоваться введение сосудосуживающих препаратов для восстановления сосудистого тонуса и АД (при условии отсутствия противопоказаний к их введению). Внутривенное введение глюконата кальция может быть полезным в ликвидации последствий блокады кальциевых каналов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинация ирбесартана и амлодипина

На основании фармакокинетических исследований, в которых ирбесартан и амлодипин принимались по отдельности и в комбинации, отсутствовали фармакокинетические взаимодействия между ирбесартаном и амлодипином.

Не проводилось исследований по лекарственным взаимодействиям препарата Апроваск® с другими лекарственными средствами.

Ирбесартан

На основании данных исследований *in vitro* не должно ожидаться возникновения никаких взаимодействий с препаратами, чей метаболизм осуществляется с помощью следующих изоферментов цитохрома P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4.

Ирбесартан преимущественно метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, однако во время клинических исследований по взаимодействию, когда ирбесартан

принимался одновременно с варфарином, который метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Фармакокинетические показатели ирбесартана не нарушаются при его одновременном применении с нифедипином и гидрохлоротиазидом.

Ирбесартан не изменяет фармакокинетику симвастатина, который метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, или дигоксина (субстрата Р-гликопротеина).

Комбинация препарата Апроваск® с препаратами, содержащими алискирен, противопоказана у пациентов с сахарным диабетом или умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Ингибиторы АПФ

На основании опыта применения других препаратов, которые воздействуют на РААС, одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или соли, содержащей калий, может увеличить сывороточную концентрацию калия.

У пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией (вследствие приема диуретиков) или с нарушением функции почек одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) совместно с АРАII, включая ирбесартан, может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих АРАII и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Амлодипин

Амлодипин безопасно сочетался с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, альфа-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, НПВП, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Данные *in vitro* исследований с человеческой плазмой крови показали, что амлодипин не влияет на связывание с белком дигоксина, фенитоина, варфарина или индометацина.

Циметидин: одновременный прием амлодипина и циметидина не нарушал фармакокинетику амлодипина.

Грейпфрутовый сок: одновременный прием 250 мг грейпфрутового сока с одной дозой амлодипина 10 мг у 20 здоровых добровольцев не оказывал достоверного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Силденафил: при сочетанном приеме амлодипина и силденафила каждый из препаратов независимо проявлял свое снижающее АД действие.

Аторвастатин: одновременный курсовой прием амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг приводил к недостоверным изменениям фармакокинетических показателей аторвастатина в состоянии достижения C_{ss}.

Дигоксин: одновременный прием амлодипина с дигоксином не изменял концентрацию дигоксина в сыворотке крови или почечный клиренс дигоксина у здоровых добровольцев.

Варфарин: одновременный прием амлодипина и не изменял протромбиновое время при приеме варфарина.

Циклоспорин: фармакокинетические исследования с циклоспорином продемонстрировали, что амлодипин не оказывает достоверного воздействия на фармакокинетику циклоспорина.

Особые указания

Чрезмерное снижение АД: пациенты с гиповолемией и гипонатриемией

Ирбесартан редко вызывал чрезмерное снижение АД у пациентов с артериальной гипертензией без другой сопутствующей патологии. Как и при приеме ингибиторов АПФ, может ожидаться чрезмерное снижение АД с соответствующей симптоматикой у пациентов с гиповолемией и гипонатриемией, к которым относятся пациенты, которым проводится интенсивная диуретическая терапия, и/или пациенты с ограничениями в потреблении поваренной соли или пациенты, находящиеся на гемодиализе. Гипонатриемия и гиповолемия должны быть скорректированы перед началом лечения препаратом Апроваск® или следует рассмотреть вопрос о применении более низких начальных доз.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (по классификации NYHA) неишемической этиологии амлодипин ассоциировался с увеличением сообщений об отёке легких, несмотря на отсутствие достоверного различия в частоте прогрессирования сердечной недостаточности по сравнению с плацебо.

Печеночная недостаточность

Как и при приеме других блокаторов «медленных» кальциевых каналов, $t_{1/2}$ амлодипина увеличивается у пациентов с нарушениями функции печени, а рекомендации по режиму его дозирования при нарушении функции печени не установлены. Поэтому препарат Апроваск® должен применяться с осторожностью у таких пациентов.

Гипертонический криз

Безопасность и эффективность препарата Апроваск® при гипертоническом кризе не установлены.

Влияние на функцию почек

Вследствие ингибирования РААС можно ожидать изменений в функции почек у предрасположенных к этому пациентов. У пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС (пациенты с артериальной гипертензией со стенозом почечной артерии одной или обеих почек или пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса [по классификации NYHA]), лечение другими препаратами, которые воздействуют на РААС, ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемией и редко с почечной недостаточностью и/или смертью. Нельзя исключить возможности возникновения такого эффекта при применении АРАII, включая ирбесартан.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов, которые принимали ирбесартан в клинических исследованиях, не наблюдалось какого-либо различия в эффективности или безопасности ирбесартана у пациентов более пожилого возраста (65 лет и старше) по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Применение у детей

Безопасность и эффективность у детей на настоящий момент не установлены.

Двойная блокада РААС при сочетании препарата Апроваск® с лекарственными препаратами, содержащими алискирен

Двойная блокада РААС при применении комбинации препарата Апроваск® с алискиреном не рекомендуется, так как имеется повышенный риск развития резкого снижения АД, гиперкалиемии и нарушения функции почек.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) применение препарата Апроваск® в комбинации с алискиреном противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Влияние препарата Апроваск® на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, не изучалось. Однако, исходя из его фармакодинамических свойств, влияние препарата Апроваск® на эту способность маловероятно. Но, в случае возникновения головокружения, вертиго, слабости, управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не рекомендуется.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 150 мг, 10 мг + 150 мг, 5 мг + 300 мг и 10 мг + 300 мг.

По 7 таблеток в блистер ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Алюминий.

По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

САНОФИ-АВЕНТИС де Мексико С.А. де С.В., Мексика.

Производитель

САНОФИ-АВЕНТИС де Мексико С.А. де С.В, Мексика.

Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, Mexico.

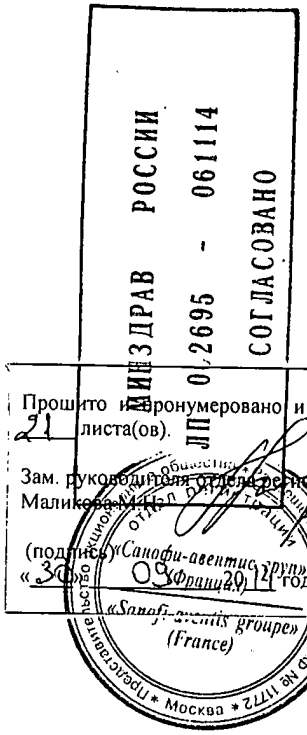
Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Зам. руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова



Прошито и пронумеровано и скреплено печатью
21 листа(ов).

Зам. руководителя отдела регистрации
Маликова М.Н.

(подпись) М.П.
«30» 09 2011 года