МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Апровель®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Апровель®.

Международное непатентованное наименование: ирбесартан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

В одной таблетке содержится: *действующее вещество*: ирбесартан – 150 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат – 51,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 27,0 мг, кроскармеллоза натрия – 12,0 мг, гипромеллоза – 5,0 мг, магния стеарат – 2,5 мг, кремния диоксид – 2,5 мг; *пленочная оболочка*: Опадрай® белый* – 10,0 мг, воск карнаубский – менее 0,05 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

В одной таблетке содержится: *действующее вещество*: ирбесартан – 300 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат – 102,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 54,0 мг, кроскармеллоза натрия – 24,0 мг, гипромеллоза – 10,0 мг, магния стеарат – 5,0 мг, кремния диоксид – 5,0 мг; *пленочная оболочка*: Опадрай® белый* 20,0 мг, воск карнаубский – менее 0,1 мг.

* - Опадрай® белый содержит лактозы моногидрат – 36,00 %, гипромеллозу – 28,00 %, макрогол-3000 – 10,00 %, титана диоксид (Е 171) – 26,00 %.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг: двояковыпуклые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и числа 2872 – на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг: двояковыпуклые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и числа 2873 – на другой.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ: C09CA04.

99848

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ирбесартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1). Ирбесартан не требует метаболической активации для приобретения фармакологической активности. Ангиотензин II является важным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и вовлечен в патогенез развития артериальной гипертензии, а также гомеостаз натрия.

Ирбесартан блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза, в том числе, его сильно выраженные сосудосуживающий и альдостероносекретирующий эффекты, реализующиеся через рецепторы типа AT_1, расположенные на поверхности гладкомышечных клеток сосудов и в коре надпочечников. Он не обладает агонистической активностью к AT_1 рецепторам и имеет гораздо большее (более чем в 8500 раз) сродство к AT_1-рецепторам, чем с AT_2-рецепторами (рецепторам, не связанным с регуляцией работы сердечно-сосудистой системы).

Ирбесартан не ингибирует ферменты РААС (такие как ренин, ангиотензинпревращающий фермент [АПФ]) и не влияет на рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции артериального давления (АД) и гомеостаза натрия. Блокирование ирбесартаном AT_1-рецепторов прерывает цепь обратной связи в системе ренин-ангиотензин, что приводит к увеличению плазменных концентраций ренина и ангиотензина II. После приема ирбесартана в рекомендуемых дозах плазменная концентрация альдостерона снижается, не оказывая при этом существенного влияния на содержание калия в сыворотке крови (среднее значение его увеличения составляет < 0,1 мЭкв/л). Ирбесартан не оказывает заметного влияния на сывороточные концентрации триглицеридов, холестерина и глюкозы. Ирбесартан не влияет на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови или на скорость экскреции мочевой кислоты почками.

Антигипертензивный эффект ирбесартана проявляется уже после приема его первой дозы и становится значимым в течение 1-2 недель приема, его максимальный антигипертензивный эффект достигается к 4-6 неделе лечения. В долгосрочных клинических исследованиях наблюдалось сохранение антигипертензивного эффекта ирбесартана более одного года.

При однократном в течение суток приеме внутрь ирбесартана в дозах до 900 мг антигипертензивный эффект носит дозозависимый характер. Ирбесартан при однократном в течение суток приеме в дозах 150-300 мг снижает АД, измеряемое в положении «лежа»

99848

или «сидя» в конце междозового интервала (через 24 ч после приема дозы ирбесартана, т. е., перед приемом очередной дозы ирбесартана), в среднем на 8-13/5-8 мм рт. ст. (систолическое/диастолическое АД) по сравнению с плацебо. Антигипертензивный эффект ирбесартана перед приемом очередной дозы составляет 60-70 % от максимальных значений снижения диастолического и систолического АД. Оптимальное снижение АД в течение 24 ч достигается при приеме ирбесартана один раз в сутки.

Ирбесартан приблизительно в одинаковой степени снижает АД в положении «стоя» и в положении «лежа». Ортостатические эффекты наблюдаются редко, однако, как и при приеме ингибиторов АПФ, у пациентов с гипонатриемией и/или гиповолемией возможно чрезмерное снижение АД с клиническими проявлениями.

Антигипертензивное действие ирбесартана и тиазидных диуретиков носит аддитивный характер. У пациентов с недостаточным снижением АД при монотерапии ирбесартаном добавление к его приему низких доз гидрохлоротиазида (12,5 мг) один раз в сутки приводит к дополнительному снижению АД на 7-10/3-6 мм рт. ст. (систолическое/диастолическое) по сравнению с добавлением плацебо.

Эффективность ирбесартана не зависит от возраста или пола. Как и при применении других лекарственных средств, которые влияют на РАСС, антигипертензивное действие ирбесартана у пациентов негроидной расы заметно менее выражено, однако, при применении ирбесартана одновременно с низкими дозами гидрохлоротиазида (например, 12,5 мг в сутки) антигипертензивный ответ у пациентов негроидной расы приближается по эффективности к таковому у пациентов европеоидной расы.

После отмены ирбесартана АД возвращается к исходному уровню постепенно. Синдрома «отмены» не наблюдается.

В многоцентровом, рандомизированном, контролируемом активным веществом (амлодипин) и плацебо, двойном слепом клиническом исследовании IDNT, с участием 1715 пациентов с артериальной гипертензией и с сахарным диабетом 2 типа (протеинурия $\geq$ 900 мг/сутки и сывороточная концентрация креатинина в диапазоне 1,0 – 3,0 мг/дл), было показано 20 % ($p = 0,024$) снижение (по сравнению с плацебо) и 23 % ($p=0,006$) снижение (по сравнению с амлодипином) относительного риска первого возникновения любого из следующих состояний: удвоение сывороточной концентрации креатинина, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от любой из причин (при достижении сопоставимого снижения АД при применении ирбесартана и амлодипина).

В многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемым, двойном-слепом клиническом исследовании по изучению эффектов ирбесартана на микроальбуминурию у

99870

пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа (IRMA 2), с участием 590 пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, имеющих микроальбуминурию (20 - 200 мкг/мин, 30-300 мг/сутки) и нормальную функцию почек (сывороточная концентрация креатинина <1,5 мг/дл у мужчин и <1,1 мг/дл у женщин), оценивалось влияние долгосрочного лечения (в течение 2 лет) препаратом Апровель® на прогрессирование клинически значимой протеинурии. При приеме препарата в дозе 300 мг в сутки было продемонстрировано 70 % снижение относительного риска развития клинически значимой протеинурии (по сравнению с плацебо, p=0,0004), а в дозе 150 мг – 39 % снижение относительного риска развития клинически значимой протеинурии (по сравнению с плацебо, p=0,085). Замедление прогрессирования клинически значимой протеинурии было отмечено уже через три месяца и продолжалось в течение всего 2-летнего периода клинического исследования. Уменьшение 24-часового клиренса креатинина между группами лечения достоверно не различалось. Регресс микроальбуминурии до нормальных показателей альбуминурии (< 20 мкг/мин; < 30 мг/сутки) чаще наблюдался в группе препарата Апровель® в дозе 300 мг (34 %), по сравнению с группой плацебо (21 %).

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь ирбесартан быстро и полностью всасывается, его абсолютная биодоступность составляет приблизительно 60-80 %. Одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность ирбесартана. После приема внутрь максимальная плазменная концентрации (C_{max}) ирбесартана достигается через 1,5-2 ч.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 96 %. Связывание с клеточными компонентами крови незначительно. Объем распределения составляет 53-93 л.

Метаболизм

После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}C-ирбесартана 80-85 % радиоактивности, циркулирующей в плазме крови, приходится на неизмененный ирбесартан. Ирбесартан метаболизируется печенью путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Основным метаболитом, находящимся в системном кровотоке, является ирбесартана глюкуронид (приблизительно 6 %). Окисление ирбесартана осуществляется, главным образом, с помощью изофермента цитохрома P450 CYP2C9, участие изофермента CYP3A4 в метаболизме ирбесартана является незначительным. Ирбесартан не метаболизируется с помощью большинства изоферментов, которые обычно

99848

участвуют в метаболизме лекарственных препаратов (изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6 CYP2D6 или CYP2E1), и не вызывает их ингибирования или индукции. Ирбесартан не индуцирует и не ингибирует изофермент CYP3A4.

Выведение

Ирбесартан и его метаболиты выводятся из организма, как через кишечник (с желчью), так и почками. После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}C-ирбесартана около 20 % радиоактивности обнаруживается в моче, а остальная часть - в кале. Менее 2 % введенной дозы выделяется почками в виде неизмененного ирбесартана.

Конечный период полувыведения ирбесартана ($T_{1/2}$) составляет 11-15 ч. Общий клиренс внутривенно введенного ирбесартана составляет 157-176 мл/мин, а его почечный клиренс составляет 3-3,5 мл/мин. При ежедневном однократном в течение суток приеме ирбесартана равновесная плазменная концентрация (Css) достигается через 3 дня, при этом наблюдается его ограниченное накопление в плазме крови (менее +20 %).

Особые группы пациентов

Влияние пола на фармакокинетику ирбесартана

У женщин (по сравнению с мужчинами) отмечались несколько более высокие плазменные концентрации ирбесартана. Однако связанных с полом различий в $T_{1/2}$ и накоплении ирбесартана не выявлялось. Коррекции дозы ирбесартана у женщин не требуется. Не наблюдалось связанных с половой принадлежностью различий в эффектах ирбесартана.

Фармакокинетика ирбесартана у пациентов пожилого возраста

Значения AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время») и C_{max} ирбесартана у пациентов пожилого возраста (65-80 лет) с клинически нормальной функцией почек и печени были приблизительно на 20-50 % выше, чем у пациентов более молодого возраста (18-40 лет). Конечные $T_{1/2}$ сопоставимы. Не наблюдалось связанных с возрастом различий в эффектах ирбесартана.

Фармакокинетика ирбесартана при нарушении функции печени

У пациентов с легкой (функциональный класс А или 5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренно выраженной (функциональный класс В или 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью вследствие цирроза печени, фармакокинетические параметры ирбесартана существенно не изменяются.

Фармакокинетика ирбесартана при нарушении функции почек

У пациентов с нарушением функции почек или пациентов, которым проводится гемодиализ, показатели фармакокинетики ирбесартана существенным образом не изменяются. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа.

99848

Влияние расовой принадлежности на фармакокинетику ирбесартана

У представителей негроидной расы без артериальной гипертензии AUC и $T_{1/2}$ ирбесартана были примерно на 20-25 % выше, чем у представителей европеоидной расы; C_{max} ирбесартана у них была практически одинаковой с таковой у представителей европеоидной расы.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в монотерапии и в сочетании с другими гипотензивными средствами, например, тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) длительного действия).
- Нефропатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа (в составе комбинированной гипотензивной терапии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ирбесартану или любому из вспомогательных веществ препарата.
- 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).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- При тяжелой печеночной недостаточности (функциональный класс С или более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие опыта клинического применения).

С осторожностью

- При стенозе аортального или митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП).
- При гиповолемии, гипонатриемии, возникающих, например, при интенсивной диуретической терапии, гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарее, рвоте (опасность чрезмерного снижения АД).
- У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС, таких как пациенты с артериальной гипертензией с двусторонним или односторонним стенозом почечных

99848

артерий или пациенты с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (по классификации NYHA) (см. раздел «Особые указания»).

- При ишемической болезни сердца и/или клинически значимом атеросклерозе сосудов головного мозга (при чрезмерном снижении АД имеется риск усиления ишемических нарушений, вплоть до развития острого инфаркта миокарда и инсульта).
- При почечной недостаточности (требуется контроль содержания калия и концентрации креатинина в крови), недавней трансплантации почки (отсутствие опыта клинического применения).
- При одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (повышение риска развития нарушений функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией [включая пациентов принимающих диуретики] или у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При применении в комбинации с ингибиторами АПФ или алискиреном, так как, по сравнению с монотерапией при двойной блокаде РААС, имеется повышенный риск развития чрезмерного снижения АД, гиперкалиемии и нарушения функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт по применению ирбесартана при беременности отсутствует. С учетом того, что при приеме ингибиторов АПФ беременными женщинами во втором и третьем триместрах беременности наблюдались повреждение и гибель развивающегося плода, ирбесартан, как и любой другой препарат, который воздействует непосредственно на РААС, нельзя применять во время беременности (I, II, III триместры).

При диагностировании беременности во время лечения ирбесартаном следует как можно скорее прекратить его прием.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, экскретируется ли ирбесартан или его метаболиты в грудное молоко. Во время грудного вскармливания прием ирбесартана противопоказан. Поэтому после оценки соотношения предполагаемой пользы от приема препарата для матери и потенциального риска для ребенка следует прекратить или грудное вскармливание, или прием ирбесартана.

99878

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь, вне зависимости от времени приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, запивая водой.

Обычно начальная доза препарата Апровель® составляет 150 мг один раз в сутки. Пациенты, у которых для достижения целевых значений АД требуется его дополнительное снижение, доза может быть увеличена до 300 мг один раз в сутки.

В случае недостаточного снижения АД при монотерапии препаратом Апровель® к лечению могут быть добавлены диуретики (например, гидрохлоротиазид 12,5 мг в сутки) или другие гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы или БМКК длительного действия).

У пациентов с нефропатией при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа предпочтительной поддерживающей дозой является доза 300 мг один раз в сутки.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети и подростки

На настоящий момент безопасность и эффективность препарата у пациентов детского и подросткового возраста не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Обычно у пациентов пожилого возраста снижения дозы не требуется. У пациентов, которые принимали препарат Апровель® в клинических исследованиях, в целом не наблюдалось различий эффективности и безопасности между пациентами в возрасте 65 лет и старше и пациентами более молодого возраста.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Обычно у пациентов с нарушением функции печени (лёгкой и умеренной степени тяжести) снижения дозы не требуется. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует.

Пациенты с почечной недостаточностью

Обычно у пациентов почечной недостаточностью (независимо от ее степени тяжести) снижения дозы не требуется.

Пациенты с гиповолемией

У пациентов с выраженной гиповолемией и/или гипонатриемией, таких как пациенты, получающие интенсивную диуретическую терапию, или находящиеся на гемодиализе, гиповолемия и гипонатриемия должны быть скорректированы до начала применения препарата Апровель®.

99848

Побочное действие

Указанные ниже нежелательные явления представлены в сооветствии со следующими градациями частоты их возникновения (по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения); неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости нежелательного явления не представляется возможным).

Безопасность препарата Апровель® изучалась в клинических исследованиях приблизительно у 5000 пациентов, включая 1300 пациентов с артериальной гипертензией, принимавших препарат в течение более 6 месяцев, и 400 пациентов, принимавших препарат в течение одного года и более. Нежелательные явления у пациентов, принимавших Апровель®, обычно были умеренно выраженными и преходящими, и их частота не была связана с величиной принимаемой дозы. Частота возникновения нежелательных явлений не зависела от пола, возраста и расовой принадлежности.

В плацебо-контролируемых исследованиях, в которых 1965 пациентов принимали ирбесартан (в среднем, в течение 1-3 месяцев), прекращение лечения из-за развития каких-либо клинических или лабораторных нежелательных явлений потребовалось у 3,3 % пациентов, принимавших препарат Апровель®, и у 4,5 % пациентов, принимавших плацебо (различия были статистически достоверны).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях при применении препарата Апровель® при артериальной гипертензии, вероятно или возможно связанные с его приемом, или без установленной взаимосвязи с приемом препарата

Частота возникновения перечисленных ниже нежелательных явлений при приеме ирбесартана статистически достоверно не отличалась от таковой при приеме плацебо.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: ортостатическое головокружение.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: отеки, тахикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота/рвота.

Нечасто: диарея, диспепсия/изжога.

99848

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: половая дисфункция.

Общие нарушения

Часто: повышенная утомляемость.

Нечасто: боль в грудной клетке.

Лабораторные и инструментальные данные

Во время проведения контролиролируемых клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией не наблюдалось клинически значимых изменений в лабораторных показателях. Не требуется специального мониторинга лабораторных показателей для пациентов с артериальной гипертензией, принимающих препарат Апровель®.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в контролируемых клинических исследованиях, при применении препарата Апровель® у пациентов с нефропатией при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа (клинические исследования IDNT и IRMA 2)

Нежелательные явления были подобны таковым у пациентов с артериальной гипертензией, за исключением ортостатических симптомов (головокружение (10,2 %) (при приеме плацебо 6 %), ортостатическое головокружение (5,4 %) (при приеме плацебо 2,7 %) и ортостатическая гипотензия (5,4 %) (при приеме плацебо 3,2 %).

Процент прекращения лечения из-за ортостатических симптомов при приеме препарата Апровель®, по сравнению с плацебо, составлял для головокружения 0,3 % против 0,5 %, для ортостатического головокружения 0,2 % против 0,0 % и для ортостатической гипотензии 0,0 % против 0,0 %, соответственно.

Нарушения со стороны лабораторных показателей

Гиперкалиемия

В клиническом исследовании IDNT процент пациентов с гиперкалиемией (> 6 мЭкв/л) составил 18,6 % в группе препарата Апровель®, по сравнению с 6,0 % в группе плацебо. В клиническом исследовании IRMA 2 процент пациентов с гиперкалиемией (> 6 мЭкв/л) составил 1,0 % в группе препарата Апровель®, а в группе плацебо гиперкалиемии не наблюдалось.

В клиническом исследовании IDNT частота прекращения лечения из-за развития гиперкалиемии при применении препарата Апровель® и плацебо составляла 2,1 % и 0,36 %, соответственно. В клиническом исследовании IRMA частота прекращения лечения из-за развития гиперкалиемии при приеме препарата Апровель® и плацебо составляла 0,5 % и 0 %, соответственно.

99848

Нежелательные явления, наблюдавшиеся при пострегистрационном применении препарата Апровель®

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: как и у всех антагонистов рецепторов ангиотензина II, отмечались очень редкие случаи аллергических реакций, таких как крапивница, ангионевротический отек.

Перечисленные ниже нежелательные явления были выявлены при применении ирбесартана с момента выхода на рынок препарата Апровель®.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Неизвестная частота: тромбоцитопения

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Неизвестная частота: гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Неизвестная частота: вертиго.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Неизвестная частота: повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в крови, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны органа слуха

Неизвестная частота: звон в ушах.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Неизвестная частота: миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Неизвестная частота: нарушение функции почек, в том числе случаи развития почечной недостаточности у пациентов группы риска (см. раздел «Особые указания»).

Общие нарушения

Неизвестная частота: астения.

Передозировка

Опыт применения препарата у взрослых пациентов в дозах до 900 мг/сутки на протяжении 8 недель не выявил какой-либо токсичности.

Отсутствует какая-либо специфическая информация в отношении лечения передозировки препаратом Апровель®. Следует установить постоянное наблюдение за состоянием пациента и, при необходимости, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. При передозировке рекомендуется вызвать рвоту и/или провести промывание желудка. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа.

99848

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исходя из данных исследований *in vitro*, не ожидается взаимодействия ирбесартана с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1 или CYP3A4. Ирбесартан, в основном, метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9 и, в меньшей степени, подвергается глюкуронированию. Не наблюдалось значительных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ирбесартана с варфарином, лекарственным средством, метаболизирующимся с помощью изофермента CYP2C9. Ирбесартан не изменяет фармакокинетику дигоксина и симвастатина. При совместном применении ирбесартана с гидрохлоротиазидом или нифедипином фармакокинетика ирбесартана не изменяется.

С лекарственными препаратами, содержащими алискирен

Одновременное применение ирбесартана с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

С ингибиторами АПФ

Применение ирбесартана в сочетании с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

С препаратами калия и калийсберегающими диуретиками, гепарином

На основании опыта, полученного при применении других лекарственных средств, влияющих на РААС, при одновременном применении препаратов калия; заменителей соли, содержащих калий; калийсберегающих диуретиков или другими, способными повышать содержание калия в крови лекарственными средствами (гепарин), иногда может значительно повысить сывороточную концентрацию калия, что требует тщательного наблюдения за показателями калия плазмы крови у пациентов во время лечения.

С НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) возможно ослабление антигипертензивного эффекта ирбесартана. У пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией или пациентов с нарушенной функцией почек применение НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременно с антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан, может привести к ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой

99848

почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих ирбесартан и НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2.

С препаратами лития

Сообщалось об увеличении сывороточных концентраций лития и увеличении его токсичности при одновременном применении солей лития и ирбесартана.

С диуретиками и другими гипотензивными средствами

При одновременном применении ирбесартана и других гипотензивных средств возможно усиление антигипертензивного действия. Ирбесартан без каких-либо проблем применяли одновременно с другими гипотензивными средствами, такими как бета-адреноблокаторы, БМКК длительного действия и тиазидные диуретики.

Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к гиповолемии и повышению риска чрезмерного снижения АД в начале лечения препаратом Апровель®.

Особые указания

Чрезмерное снижение АД – пациенты с гиповолемией

Применение препарата Апровель® до настоящего времени редко сопровождалось чрезмерным снижением АД у пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующих заболеваний. Как и при применении ингибиторов АПФ, чрезмерное снижение АД, сопровождающееся клинической симптоматикой, может развиться у пациентов с гипонатриемией/гиповолемией (например, в результате интенсивной диуретической терапии, диареи или рвоты, соблюдения диеты с ограничением потребления поваренной соли), а также у пациентов, находящихся на гемодиализе. Перед началом применения препарата Апровель® необходимо скорректировать гиповолемию и/или гипонатриемию.

Пациенты с функцией почек, зависящей от активности РААС

Как следствие ингибирования РААС можно ожидать ухудшения функции почек у предрасположенных у этому пациентов. У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС (пациенты с артериальной гипертензией и стенозом почечной артерии одной или обеих почек, пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса [по классификации NYHA]), лечение лекарственными препаратами, которые воздействуют на РААС, ассоциировалось с олигурией и/или прогрессирующей азотемией и редко с острой почечной недостаточностью и/или смертью. Нельзя исключить возможность возникновения подобного эффекта при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан.

99848

Почечная недостаточность и пересадка почки

При применении препарата Апровель® у пациентов с почечной недостаточностью рекомендован периодический контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови. Нет клинических данных относительно применения препарата Апровель® у пациентов, недавно перенесших пересадку почки.

Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с нарушениями функции почек

Благоприятное действие препарата Апровель® в отношении замедления прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых нарушений имело разную степень выраженности у разных групп пациентов, менее выражено оно было у женщин и у пациентов, не относящихся к европеоидной расе.

В клиническом исследовании IDNT у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с протеинурией (≥ 900 мг/сутки), в подгруппе пациентов с высоким риском стеноза почечных артерий, ни у одного пациента, принимавшего препарат Апровель®, не наблюдалось острого раннего повышения концентрации креатинина в сыворотке крови, связанного со стенозом почечных артерий.

Двойная блокада РААС при сочетании препарата Апровель® с ингибиторами АПФ или с алискиреном

Двойная блокада РААС при применении комбинации препарата Апровель® с ингибиторами АПФ или алискиреном не рекомендуется, так как по сравнению с монотерапией имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Одновременное применение ирбесартана с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ирбесартана с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

Гиперкалиемия

Как и при применении других лекарственных препаратов, влияющих на РААС, при лечении препаратом Апровель® может развиваться гиперкалиемия, особенно при наличии почечной недостаточности и/или заболеваний сердца. У таких пациентов рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

99848

Стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, при приеме препарата Апровель® пациентами с аортальным или митральным стенозом или с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией необходимо соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные препараты, действующие через ингибирование РААС. Поэтому применение препарата Апровель® в таких случаях нецелесообразно.

Пациенты с ишемической болезнью сердца и/или клинически значимым атеросклерозом сосудов головного мозга

Как и при применении других гипотензивных препаратов, значительное снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. Лечение таких пациентов должно осуществляться под строгим контролем АД.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата Апровель® на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций, не изучалось. Однако, исходя из его фармакодинамических свойств, препарат Апровель® не должен влиять на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности (работа на высоте, работа авиадиспетчера, работа с механизмами и т.п.). Но в случае возникновения головокружения и слабости возможно снижение внимания и замедление психомоторных реакций. У пациентов, имеющих такие нежелательные реакции, решение о возможности занятия любыми потенциально опасными видами деятельности должно приниматься врачом индивидуально.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 300 мг.

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 1, 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.

99848

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 Клир ЭсЭнСи, Франция.

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, 1 рю де ла Вьерж, Амбарес-Э-Лаграв, 33565 Карбон-Блан Седекс, Франция.

Претензии потребителей направлять по адресу:

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

Телефон: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации И.К. Айриян



