МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003278-271015
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

# Фирмаста® НД 300

# Firmasta® HD 300

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Фирмаста® НД 300

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** гидрохлоротиазид + ирбесартан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Действующие вещества:*

гидрохлоротиазид 25,00 мг, ирбесартана гидрохлорид сесквигидрат 344,43 мг (эквивалентно ирбесартану 300,00 мг)

*Вспомогательные вещества:*

маннитол 146,57 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 90,00 мг, гипролоза низкозамещенная (LH-21) 60,00 мг, тальк 54,00 мг, макрогол 6000 24,00 мг, гипролоза 40,00 мг, касторовое масло гидрогенизированное 16,00 мг

*Оболочка пленочная*:

*Опадрай 85F34353 II розовый 24,00 мг

* Опадрай 85F34353 II розовый: поливиниловый спирт 9,60 мг, титана диоксид (Е171) 5,90 мг, макрогол 4,85 мг, тальк 3,55 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,060 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,038 мг

## Описание

Капсуловидной формы двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой светло-розового цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (ангиотензина II рецепторов антагонист [АРА II] + диуретик)

**Код АТХ:** C09DA04

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Препарат Фирмаста® НД 300 является комбинацией АРА II – ирбесартана и тиазидного диуретика – гидрохлоротиазида. Комбинация этих ингредиентов обладает аддитивным антигипертензивным эффектом, снижая артериальное давление (АД) в большей степени, чем каждый из них по отдельности.

Ирбесартан является селективным АРА 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 (АГ), 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. Ирбесартан не обладает агонистической активностью по отношению к $AT_1$ рецепторам и имеет гораздо большее (более чем в 8500 раз) сродство к $AT_1$-рецепторам, чем к $AT_2$-рецепторам (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 АД и гомеостаза натрия. Блокирование ирбесартаном $AT_1$-рецепторов прерывает цепь обратной связи в системе ренин-ангиотензин, что приводит к увеличению концентрации ренина и ангиотензина II в плазме крови. 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.

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком, обладающим диуретическим, натрийуретическим и антигипертензивным действием. Механизм антигипертензивного

действия тиазидных диуретиков, например, гидрохлоротиазида до конца неизвестен. Тиазидные диуретики влияют на канальцевые механизмы реабсорбции электролитов в почках, приблизительно одинаково увеличивая экскрецию ионов натрия и хлоридов. Натрийурез приводит к вторичной потере ионов калия и бикарбоната. Гидрохлоротиазид увеличивает активность ренина плазмы (АРП) крови и секрецию альдостерона, а также снижает содержание калия в сыворотке крови. Одновременный прием АРА II способствует уменьшению потерь ионов калия, связанных с действием тиазидных диуретиков. Антигипертензивный эффект ирбесартана в комбинации с гидрохлоротиазидом проявляется уже после приема его первой дозы и становится значимым в течение 1-2 недель приема, его максимальный антигипертензивный эффект достигается к 6-8 неделе лечения. В долгосрочных клинических исследованиях наблюдалось сохранение антигипертензивного эффекта комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид в течение более одного года.

Комбинация ирбесартан/гидрохлоротиазид при ее приеме в терапевтическом диапазоне доз обладает дозозависимым и аддитивным антигипертензивным действием. АД снижается в одинаковой степени в положении «стоя» и в положении «лёжа». Ортостатические эффекты наблюдаются редко, однако их возникновение возможно у пациентов с гипонатриемией и/или гиповолемией.

Эффективность комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид не зависит от возраста, расовой принадлежности или пола. Общая антигипертензивная реакция на комбинацию у пациентов негроидной расы и пациентов других рас была подобной.

После отмены ирбесартана АД постепенно возвращается к исходным значениям. Синдрома «отмены» у ирбесартана и гидрохлоротиазида не наблюдается.

При приеме гидрохлоротиазида внутрь диуретический эффект наступает в течение первых 2 часов, диурез достигал максимума примерно через 4 часа и сохранялся около 6-12 часов.

Отмечено достоверное преимущество антигипертензивного эффекта комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид (в дозах от 12,5/150 мг до 25/300 мг) в качестве начальной терапии у пациентов с умеренной и тяжелой степенью тяжести АГ, по сравнению с применением в качестве начальной терапии монотерапии ирбесартаном (в дозах от 150 мг до 300 мг) и гидрохлоротиазидом (в дозах от 12,5 мг до 25 мг).

***Фармакокинетика***

Ни ирбесартан, ни гидрохлоротиазид не изменяют фармакокинетику друг друга.

*Всасывание*

Ирбесартан и гидрохлоротиазид являются действующими веществами при приеме внутрь и не нуждаются в биотрансформации для своего превращения в активную форму.

После приема внутрь препарата Фирмаста® НД 300 абсолютная биодоступность ирбесартана составляет 60-80 %, а гидрохлоротиазида – 50-80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность действующих веществ препарата. После приема препарата Фирмаста® НД 300 внутрь максимальные концентрации в сыворотке крови ($C_{max}$) достигаются через 1,5-2 часа для ирбесартана и через 1-2,5 часа для гидрохлоротиазида.

*Распределение*

Связь ирбесартана с белками плазмы крови составляет приблизительно 96 %, его связь с клеточными компонентами крови является незначительной. Объем распределения ирбесартана составляет 53-93 л (0,72-1,24 л/кг). Связь гидрохлоротиазида с белками плазмы крови составляет 68 %, а его объем распределения – 3,6-7,8 л/кг.

*Метаболизм*

После приема внутрь или внутривенного введения $^{14}$С-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 системы цитохрома Р450 CYP2C9, участие изофермента CYP3A4 в метаболизме ирбесартана является незначительным. Ирбесартан не метаболизируется с помощью большинства изоферментов, которые обычно 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 $^{14}$С-ирбесартана 20 % радиоактивности обнаруживается в моче, а остальная часть – в кале. Менее 2 % введенной дозы выделяется почками в виде неизмененного ирбесартана. Гидрохлоротиазид не метаболизируется и выводится почками. Средние значения плазменного периода полувыведения ($T_{1/2}$) гидрохлоротиазида составляют 5-15 часов. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко.

Конечный $T_{1/2}$ составляет 11-15 часов. 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 суток, при этом наблюдается его ограниченное накопление в плазме крови (менее 20 %).

***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***

*Влияние пола на фармакокинетику ирбесартана*

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

*Фармакокинетика ирбесартана у пациентов пожилого возраста*

Значения площади «концентрация-время» (AUC) и $C_{max}$ в плазме крови 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 $T_{1/2}$ у них были сопоставимыми. Не наблюдалось связанных с возрастом различий в эффектах ирбесартана.

*Фармакокинетика ирбесартана у пациентов с нарушением 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 у пациентов с нарушением 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.

*Влияние расовой принадлежности на фармакокинетику ирбесартана*

У добровольцев без АГ AUC и $T_{1/2}$ ирбесартана у пациентов или представителей негроидной расы были примерно на 20-25 % выше, чем у пациентов или представителей европеоидной расы, $C_{max}$ ирбесартана в плазме крови у них была практически одинаковой.

**Показания к применению**

Артериальная гипертензия умеренной или тяжелой степени тяжести (лечение пациентов, которым показана комбинированная гипотензивная терапия).

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующим веществам препарата, к любому из вспомогательных веществ препарата Фирмаста® НД 300 (см. раздел «Состав») или к другим производным сульфонамида (гидрохлоротиазид является сульфонамидным производным).
- Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее или равен 30 мл/мин), анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

- У пациентов со стенозом аортального или митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМП).
- У пациентов с гиповолемией, гипонатриемией, возникающих, например, при интенсивной диуретической терапии, гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарее, рвоте (опасность чрезмерного снижения АД, см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС, таких как пациенты с АГ с двусторонним или односторонним стенозом почечных артерий или пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (по классификации NYHA) (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга (риск усиления ишемии миокарда или головного мозга, вплоть до развития инфаркта миокарда [ИМ] или инсульта при чрезмерном снижении АД).
- У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (КК от 60 до 30 мл/мин) (риск увеличения азотемии, повышения концентрации мочевой кислоты

в сыворотке крови [в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида] и развития гиперкалиемии [в связи с наличием в составе препарата ирбесартана]).

- У пациентов после трансплантации почки (отсутствие опыта клинического применения).
- У пациентов с печеночной недостаточностью всех степеней тяжести или с прогрессирующими заболеваниями печени (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, так как даже незначительные нарушения водно-электролитного баланса у таких пациентов могут спровоцировать печеночную кому).
- У пациентов с сахарным диабетом (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно снижение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине и гипогликемических средствах для приема внутрь).
- У пациентов с подагрой (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно повышение концентрации солей мочевой кислоты в сыворотке крови).
- У пациентов с гиперкалиемией, при одновременном приеме калийсберегающих препаратов и/или содержащих калий заменителей соли (риск развития гиперкалиемии).
- У пациентов с системной красной волчанкой (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, так как имеются сообщения об обострении или утяжелении течения системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков).
- При одновременном приеме других гипотензивных препаратов (возможность потенцирования их антигипертензивного действия).
- У пациентов с симпатэктомией (риск усиления антигипертензивного эффекта гидрохлоротиазида).
- При применении в комбинации с ингибиторами АПФ или алискиреном, так как, по сравнению с терапией только ирбесартаном, при двойной блокаде РААС имеется повышенный риск развития чрезмерного снижения АД, гиперкалиемии и изменений функции почек (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с аллергическими реакциями на пенициллины и сульфаниламиды в анамнезе, являющимися факторами риска развития идиосинкразической реакции – острой закрытоугольной глаукомы при приеме сульфаниламидов или производных сульфонамида (см. раздел «Особые указания», подраздел «Острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома»).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

***Беременность***

Опыт по применению комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид 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, применение при беременности препарата Фирмаста® НД 300, как и любого другого препарата, воздействующего непосредственно на РААС, противопоказано.

Тиазидные диуретики проникают через плацентарный барьер и обнаруживаются в пуповинной крови. Применение диуретиков у беременных не рекомендуется, так как возможно развитие фетальной или неонатальной желтухи, тромбоцитопении и других нежелательных реакций, которые наблюдаются у взрослых.

При диагностировании беременности во время лечения препаратом Фирмаста® НД 300 следует как можно скорее прекратить его прием.

***Период грудного вскармливания***

Неизвестно, проникает ли ирбесартан или его метаболиты в грудное молоко, гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Тиазидные диуретики при их применении в высоких дозах, вызывая интенсивный диурез, могут подавлять лактацию. Препарат Фирмаста® НД 300 противопоказан к применению в течение всего периода грудного вскармливания из-за потенциального риска для грудного ребенка. Поэтому, после оценки соотношения предполагаемой пользы от приема препарата для матери и потенциального риска для ребенка, следует прекратить или грудное вскармливание, или прием препарата Фирмаста® НД 300.

**Способ применения и дозы**

Препарат Фирмаста® НД 300 принимают один раз в сутки независимо от времени приема пищи.

Препарат Фирмаста® НД 300 должен применяться у пациентов, АД которых недостаточно контролируется ирбесартаном или гидрохлоротиазидом в монотерапии.

Препарат Фирмаста® НД 300 (таблетки, содержащие гидрохлоротиазид 25 мг и ирбесартан 300 мг) может применяться у пациентов, у которых АД недостаточно контролируется препаратом Фирмаста® Н 300.

При применении у пациентов, у которых АД недостаточно контролируется препаратом Фирмаста® Н 300, дозы действующих веществ в комбинации могут быть увеличены до 300 мг ирбесартана и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки: 2 таблетки препарата Фирмаста® Н 150 (таблетки, содержащие гидрохлоротиазид 12,5 мг и ирбесартан 150 мг) или одна таблетка препарата Фирмаста® НД 300 (таблетки, содержащие гидрохлоротиазид 25 мг и ирбесартан 300 мг).

Максимальная суточная доза: 1 таблетка препарата Фирмаста® НД 300 (таблетки, содержащие гидрохлоротиазид 25 мг и ирбесартан 300 мг) (пересчет суточной дозы по ирбесартану – 300 мг/сут и гидрохлоротиазиду – 25 мг/сут).

Если не удается достичь целевых значений АД при терапии только препаратом Фирмаста® НД 300, то к его приему можно добавить прием других гипотензивных лекарственных средств (например, бета-адреноблокаторов и блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) длительного действия).

В качестве начальной терапии у пациентов, которые, как предполагается, исходя из тяжести их заболевания, будут нуждаться в проведении комбинированной гипотензивной терапии, лечение начинают с препарата Фирмаста® Н 150 (таблетки, содержащие гидрохлоротиазид 12,5 мг и ирбесартан 150 мг), принимаемого один раз в сутки. При необходимости большего снижения АД доза может быть увеличена через 1-2 недели лечения до максимальной дозы гидрохлоротиазида 25 мг и ирбесартана 300 мг один раз в сутки (возможно применение препарата Фирмаста® НД 300).

***Применение у отдельных групп пациентов***

*Дети и подростки*

На настоящий момент безопасность и эффективность применения комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид у пациентов детского и подросткового возраста не установлена.

*Пациенты пожилого возраста*

Обычно у пациентов пожилого возраста снижения дозы не требуется. У пациентов, которые принимали комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид в клинических исследованиях, в общем, 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 – 5-6 и 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью, соответственно) снижения дозы не требуется. В связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида следует соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Обычно у пациентов с почечной недостаточностью (легкой и умеренной степени тяжести – КК > 30 мл/мин) снижения дозы не требуется. Однако в связи с наличием в составе препарата Фирмаста® НД 300 гидрохлоротиазида у пациентов с тяжелой почечной

недостаточностью применение препарата Фирмаста® НД 300 не рекомендуется (КК ≤ 30 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»).

*Пациенты с гиповолемией*

У пациентов с выраженной гиповолемией и/или гипонатриемией, например, у пациентов, получающих интенсивную диуретическую терапию, гиповолемия и гипонатриемия должны быть скорректированы до начала применения препарата Фирмаста® НД 300 (см. раздел «Особые указания»).

**Побочное действие**

Указанные ниже нежелательные явления (НЯ) представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения по классификации Всемирной организации здравоохранения: 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 возникновения НЯ не представляется возможным).

В клинических исследованиях НЯ у пациентов, получавших комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид в течение 6 месяцев и одного года и более, были обычно умеренно выраженными и преходящими, и их частота не была связана с величиной принимаемой дозы. Частота возникновения НЯ также не зависела от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов.

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид (обычная продолжительность лечения 2-3 месяца), прекращение лечения из-за какого-либо клинического или лабораторного НЯ было достоверно менее частым у пациентов, принимавших комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид, чем у пациентов, принимавших плацебо.

***НЯ, наблюдавшиеся при применении комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид в клинических исследованиях у пациентов с АГ***

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто: головокружение, головная боль;

нечасто: ортостатическое головокружение.

*Нарушения со стороны сердца:*

нечасто: тахикардия, изменения на электрокардиограмме.

*Нарушения со стороны сосудов:*

нечасто: чрезмерное снижение АД, периферические отеки, в частности, отеки нижних конечностей, «приливы» крови к коже лица, синкопальные состояния.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

часто: тошнота/рвота;

нечасто: диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, абдоминальная боль.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

часто: изменение частоты мочеиспускания.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*

нечасто: половая дисфункция (ослабление либидо, эректильная дисфункция).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

часто: повышенная утомляемость;

нечасто: слабость.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто: кожная сыпь, кожный зуд.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

нечасто: миалгия, боль в костях, слабость в конечностях.

***НЯ, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых исследованиях при применении комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид в качестве начального лечения у пациентов с АГ тяжёлой и умеренной степени тяжести***

*Начальное лечение комбинацией ирбесартан/гидрохлоротиазид*

Представленные ниже НЯ комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид в клинических исследованиях, проведенных у пациентов с АГ тяжёлой и умеренной степени тяжести, были аналогичны описанным выше НЯ, наблюдавшимся в ранее проведенных клинических исследованиях при АГ.

В клиническом исследовании, проведенном при АГ умеренной степени тяжести (среднее диастолическое артериальное давление (ДАД), в положении «сидя» 90-110 мм рт. ст.), виды и частота НЯ, наблюдавшихся у пациентов, получавших комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид в качестве начальной терапии, были аналогичны профилю НЯ у пациентов, получавших начальное лечение в виде монотерапии ирбесартаном или гидрохлоротиазидом. Не было зарегистрировано случаев синкопальных состояний в группе комбинированной терапии, а в группе монотерапии гидрохлоротиазидом был зарегистрирован один случай синкопального состояния.

Частота уже указанных выше НЯ при терапии комбинацией ирбесартан/гидрохлоротиазид, монотерапии ирбесартаном и монотерапии гидрохлоротиазидом, соответственно, составила: 0,9 %, 0 % и 0 % – для чрезмерного снижения АД, 3,0 %, 3,8 % и 1,0 % – для головокружения, 5,5 %, 3,8 % и 4,8 % – для

головной боли, 1,2 %, 0 % и 1,0 % – для гиперкалиемии и 0,9 %, 0 % и 0 % – для гипокалиемии.

Частота отмены лечения из-за НЯ при терапии комбинацией ирбесартан/гидрохлоротиазид, монотерапии ирбесартаном и монотерапии гидрохлоротиазидом составила 6,7 %, 3,8 % и 4,8 %, соответственно.

В клиническом исследовании, проведенном при тяжёлой АГ (ДАД в положении «сидя» ≥ 110 мм рт. ст.), общая картина НЯ в течение 7 недель наблюдения была сходной у пациентов, получавших в качестве начальной терапии комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид, и у пациентов, получавших в качестве начальной терапии ирбесартан. Частота уже указанных выше НЯ для комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид и ирбесартана составила, соответственно: 0 % и 0 % – для синкопального состояния, 0,6 % и 0 % – для чрезмерного снижения АД, 3,6 % и 4,0 % – для головокружения, 4,3 % и 6,6 % – для головной боли, 0,2 % и 0 % – для гиперкалиемии и 0,6 % и 0,4 % – для гипокалиемии, соответственно.

Частота отмены лечения из-за НЯ при приеме комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид и при монотерапии ирбесартаном составила 2,1 % и 2,2 %, соответственно.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Клинически значимых изменений в результатах лабораторных исследований в ходе контролируемых клинических исследований комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид не выявлено.

***Опыт пострегистрационного применения***

*Ирбесартан*

Как и в случае с другими АРА II, крайне редкие случаи развития реакций гиперчувствительности (ангионевротический отёк, крапивница) наблюдались при монотерапии ирбесартаном. Кроме этого, при пострегистрационном применении ирбесартана наблюдались следующие НЯ: вертиго, астения, гиперкалиемия, желтуха, миалгия, повышение показателей функциональных «печеночных» проб, гепатит, звон в ушах и нарушение функции почек, включая случаи развития острой почечной недостаточности у пациентов группы риска.

*Гидрохлоротиазид*

При монотерапии гидрохлоротиазидом наблюдались следующие НЯ (независимо от их связи с приемом гидрохлоротиазида): анорексия, раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор, желтуха (связанная с внутрипеченочным холестазом), панкреатит, сиалоаденит, вертиго, парестезия, ксантопсия, лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, реакции

фотосенсибилизации, лихорадка, крапивница, некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит), респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отёк лёгких), анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия, нарушения водно-электролитного баланса (включая гипонатриемию и гипокалиемию), нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, мышечные спазмы, слабость, беспокойство, преходящее нарушение остроты зрения.

**Передозировка**

***Симптомы***

Наиболее распространёнными симптомами, наблюдавшимися у взрослых при передозировке гидрохлоротиазида, являлись симптомы, вызванные водно-электролитными нарушениями состава крови (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратацией, возникающими вследствие чрезмерного диуретического эффекта. В случае одновременного приема сердечных гликозидов (например, дигоксина) или антиаритмических средств (например, соталола) гипокалиемия может способствовать развитию нарушений ритма. При передозировке препарата Фирмаста® НД 300 возможно чрезмерное снижение АД, развитие брадикардии и тахикардии.

Имеется опыт приема ирбесартана в дозах до 900 мг/сутки в течение 8-ми недель без развития токсических эффектов.

***Лечение***

Отсутствует какая-либо специфическая информация в отношении лечения передозировки комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид. Следует установить постоянное наблюдение за состоянием пациента и, при необходимости, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию, включая восстановление потерь жидкости и электролитов. При передозировке рекомендуется вызвать рвоту и/или провести промывание желудка. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа. Степень выведения гидрохлоротиазида с помощью гемодиализа не установлена.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исходя из данных исследований в условиях *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 одновременном применении ирбесартана с

варфарином – препаратом, метаболизирующимся с помощью изофермента CYP2C9. Ирбесартан не изменяет фармакокинетику дигоксина и симвастатина. При одновременном применении ирбесартана с гидрохлоротиазидом или нифедипином фармакокинетика ирбесартана не изменяется.

*Лекарственные препараты, содержащие алискирен*

Комбинация препарата Фирмаста® НД 300 с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказана у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

*Ингибиторы АПФ*

Применение препарата Фирмаста® НД 300 одновременно с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

*Лекарственные средства, влияющие на содержание калия в сыворотке крови*

На основании опыта, полученного при применении других лекарственных средств, влияющих на РААС, при одновременном применении препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или других, способных повышать содержание калия в сыворотке крови лекарственных средств (например, гепарин), возможно повышение содержания калия в сыворотке крови. Необходим контроль содержания калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Фирмаста® НД 300. Одновременный с ирбесартаном прием гидрохлоротиазида может уменьшить частоту развития этого эффекта.

*Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)*

У пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией или пациентов с нарушенной функцией почек применение НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременно с АРА II, включая ирбесартан, может привести к ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих ирбесартан и НПВП. При одновременном применении АРА II, включая ирбесартан, и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, возможно ослабление антигипертензивного эффекта АРА II.

*Этанол, барбитураты или наркотические средства*

Может наблюдаться усиление ими ортостатической гипотензии, вызываемой тиазидными диуретиками.

*Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин*

Так как гидрохлоротиазид может повышать концентрацию глюкозы в крови, может потребоваться увеличение дозы гипогликемического средства.

*Противоподагрические лекарственные средства*

При одновременном приеме препарата Фирмаста® НД 300 и противоподагрических средств может потребоваться коррекция доз противоподагрических препаратов, так как при приеме гидрохлоротиазида возможно повышение сывороточных концентраций мочевой кислоты.

*Сердечные гликозиды, антиаритмические средства*

При их одновременном применении с препаратом Фирмаста® НД 300 в случае развития гипокалиемии и гипомагниемии, вызванных входящим в его состав тиазидным диуретиком, возрастает опасность развития аритмий.

*Соли кальция*

Тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в сыворотке крови. Если пациенту требуется применение препаратов кальция или кальцийсберегающих препаратов (например, витамина D), то необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и проводить соответствующую коррекцию режима дозирования препаратов кальция.

*Колестирамин и колестипол*

Всасывание гидрохлоротиазида в присутствии анионообменных смол снижается. Следует разделять по времени прием препарата Фирмаста® НД 300 и колестипола или колестирамина не менее чем на 4 часа.

*Соли лития*

Диуретики уменьшают почечный клиренс лития, в свою очередь ирбесартан увеличивает сывороточные концентрации лития. Все это увеличивает риск развития токсических эффектов лития. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Фирмаста® НД 300 с солями лития, рекомендуется в этом случае контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

*Ингибиторы синтеза эндогенных простагландинов (например, НПВП)*

У некоторых пациентов эти лекарственные средства могут уменьшать эффекты тиазидных диуретиков.

*Другие диуретики и гипотензивные средства*

Гидрохлоротиазид, входящий в состав препарата Фирмаста® НД 300, может потенцировать эффекты других гипотензивных средств, особенно ганглиоблокаторов и блокаторов бета-адренорецепторов. Гидрохлоротиазид может взаимодействовать с диазоксидом, при их одновременном применении следует мониторировать концентрацию глюкозы в крови, сывороточную концентрацию мочевой кислоты и АД.

*С недеполяризующими миорелаксантами (тубокурарином), средствами для местной анестезии, средствами для общей анестезии и средствами для премедикации перед общей анестезией*

Эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например, тубокурарина), средств для местной анестезии, средств для общей анестезии и средств для премедикации перед общей анестезией могут потенцироваться гидрохлоротиазидом и может потребоваться коррекция их режима дозирования. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом средства для местной анестезии, средства для общей анестезии и средства для премедикации перед общей анестезией должны применяться в сниженных дозах. Если возможно, то прием гидрохлоротиазида следует прекратить за одну неделю до хирургического вмешательства.

*Карбамазепин*

Одновременное применение карбамазепина и гидрохлоротиазида может ассоциироваться с риском развития гипонатриемии с клиническими проявлениями. Следует контролировать содержание электролитов в сыворотке крови во время одновременного применения этих лекарственных средств. При необходимости применения карбамазепина, по возможности, рекомендуется применять диуретики с другим механизмом действия.

*Глюкокортикостероиды, адренокортикотропный гормон*

Увеличение риска развития гипокалиемии.

*Катехоламины (например, норэпинефрин [норадреналин])*

Действие катехоламинов может быть ослаблено под влиянием тиазидных диуретиков.

*Антихолинергические лекарственные средства (например, атропин, бипериден)*

Повышение биодоступности диуретиков тиазидного ряда за счет замедления моторики желудочно-кишечного тракта.

*Циклофосфамид, метотрексат*

Тиазиды могут снижать выделение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

**Особые указания**

*Чрезмерное снижение АД – пациенты с гиповолемией*

Применение препарата Фирмаста® НД 300 до настоящего времени редко сопровождалось чрезмерным снижением АД у пациентов с АГ без других факторов риска для развития чрезмерного снижения АД. Чрезмерное снижение АД, сопровождающееся клинической симптоматикой, может развиться у пациентов с гипонатриемией/гиповолемией. Гиповолемия и/или гипонатриемия должны быть скорректированы до начала приема препарата Фирмаста® НД 300. Тиазидные диуретики могут потенцировать действие других гипотензивных средств (см. разделы «С осторожностью» и «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Нарушения функции почек и печени*

Препарат Фирмаста® НД 300 не рекомендуется принимать пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью (КК ≤ 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с нарушением функции почек возможно увеличение азотемии, связанное с содержанием в составе препарата гидрохлоротиазида. Нет клинических данных относительно применения препарата у пациентов, недавно перенесших пересадку почки. Когда препарат Фирмаста® НД 300 применяется у пациентов с нарушенной функцией почек, рекомендуется периодический контроль содержания калия, концентрации креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Препарат Фирмаста® НД 300 должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже небольшие изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печёночной комы.

*Нарушения водно-электролитного баланса и метаболические нарушения*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Хотя при применении тиазидных диуретиков в монотерапии, особенно в высоких дозах, возможно развитие гипокалиемии, одновременный прием ирбесартана может уменьшать гипокалиемию, вызываемую гидрохлоротиазидом. Наоборот, благодаря ирбесартану, входящему в состав препарата Фирмаста® НД 300, может иметь место гиперкалиемия, особенно при наличии почечной недостаточности, сердечной недостаточности, сахарного диабета. Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови у пациентов группы риска. Калийсберегающие диуретики, содержащие калий заменители соли должны с осторожностью применяться вместе с препаратом Фирмаста® НД 300 (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Дефицит хлоридов в сыворотке крови обычно бывает незначительным и, как правило, не требует лечения. Тиазиды снижают выведение кальция почками и вызывают непостоянное и

незначительное увеличение содержания кальция в сыворотке крови. Развитие клинически значимой гиперкальциемии может указывать на возможность наличия у пациента гиперпаратиреоза. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением исследования функции паращитовидных желез. Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к развитию гипомагниемии. При лечении тиазидными диуретиками может развиться гипергликемия и обострение подагры у некоторых пациентов. При лечении тиазидными диуретиками может увеличиться потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом, и возможна манифестация латентного сахарного диабета. Лечение тиазидными диуретиками ассоциировалось с увеличением концентраций холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. При терапии тиазидными диуретиками у некоторых пациентов может наблюдаться гиперурикемия или обострение течения подагры. Пациентам с риском развития нарушений водно-электролитного баланса и метаболических нарушений может потребоваться мониторинг лабораторных показателей.

*Системная красная волчанка*

Сообщалось об обострении или утяжелении течения системной красной волчанки при приеме тиазидных диуретиков.

*Острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома*

Сульфаниламиды или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Несмотря на то, что гидрохлоротиазид является производным сульфонамида, до настоящего времени сообщалось только об отдельных случаях развития острой закрытоугольной глаукомы без установления причинно-следственной взаимосвязи с его приемом. Симптомами острой закрытоугольной глаукомы являются: острое снижение остроты зрения или боль в глазах, обычно возникающие в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Оставленная без лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. При возникновении этих симптомов следует как можно скорее прекратить прием препарата. Если при этом не удастся нормализовать внутриглазное давление, то может потребоваться срочное терапевтическое или хирургическое лечение. Факторами риска для развития острой закрытоугольной глаукомы являются указания анамнеза на аллергические реакции на сульфаниламиды и пенициллины.

*Двойная блокада РААС при одновременном применении препарата Фирмаста® НД 300 с ингибиторами АПФ или с алискиреном*

Двойная блокада РААС при применении комбинации препарата Фирмаста® НД 300 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.

Применение препарата Фирмаста® НД 300 в комбинации с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела) (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение препарата Фирмаста® НД 300 с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

*Пациенты с функцией почек, зависящей от активности РААС*

Как следствие ингибирования РААС можно ожидать ухудшения функции почек у предрасположенных к этому пациентов. У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС (пациенты с АГ и стенозом почечной артерии одной или обеих почек, пациенты с ХСН 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 АРА II, включая препарат Фирмаста® НД 300.

*Пациенты после симпатэктомии*

У пациентов после симпатэктомии может усиливаться антигипертензивный эффект тиазидных диуретиков.

*Стеноз устья аорты и стеноз митрального клапана, ГОКМП*

Необходима особая осторожность при применении у таких пациентов вазодилататоров, включая препарат Фирмаста® НД 300.

*Первичный гиперальдостеронизм*

Применение препарата Фирмаста® НД 300 нецелесообразно, так как такие пациенты обычно не реагируют на гипотензивные препараты, влияющие на РААС.

*Антидопинговый тест*

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

*Пациенты с отягощенным аллергологическим анамнезом или бронхиальной астмой*

Развитие аллергических реакций на гидрохлоротиазид более вероятно у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или у пациентов с бронхиальной астмой.

**Возможное влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**

Влияние препарата Фирмаста® НД 300 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 Фирмаста® НД 300 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.). Однако при занятии потенциально опасными видами деятельности следует соблюдать осторожность (по причине возможности развития головокружения, слабости и, в связи с этим, снижения внимания и замедления скорости психомоторных реакций, см. раздел «Побочное действие»).

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг + 300 мг.

По 7 или 10 таблеток помещают в блистер из комбинированного материала полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ - алюминиевая фольга (ОПА/Ал/ПВХ-Ал).

По 2, 4, 8 или 12 блистеров (блистер по 7 таблеток) или по 3, 6, 9 или 10 блистеров (блистер по 10 таблеток) в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель:**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:**

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова

KRKA
KRKA,
tovarna zdravil, d.d.,
Novo mesto
9452