

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Апровель, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апровель, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ирбесартан.

Апровель, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150,0 мг ирбесартана.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Апровель, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 300,0 мг ирбесартана.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апровель, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Апровель, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Апровель показан к применению у взрослых.

- 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза препарата составляет 150 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, у которых для достижения целевых значений артериального давления (АД) требуется его дополнительное снижение, доза может быть увеличена до 300 мг 1 раз в сутки.

В случае недостаточного снижения АД при монотерапии ирбесартаном 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 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза – 300 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции дозы не требуется.

При необходимости назначения более низкой начальной дозы, следует рассмотреть другие варианты терапии.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется.

При необходимости назначения более низкой начальной дозы, следует рассмотреть другие варианты терапии.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует.

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.

Дети

Применение препарата противопоказано у детей в возрасте до 18 лет (недостаточно клинических данных по безопасности и эффективности препарата).

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ирбесартану или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (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 синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Тяжелая печеночная недостаточность (функциональный класс C или более 9 баллов) (отсутствие опыта клинического применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует назначать препарат:

- 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 ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как пациенты с артериальной гипертензией с двусторонним или односторонним стенозом почечных артерий или пациенты с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (по классификации NYHA);

- 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 4.5.));
- 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;
- у пациентов с псориазом (в т. ч. в анамнезе) ввиду возможного обострения течения псориаза.

Особые указания

Чрезмерное снижение АД у пациентов с гиповолемией

Препарат Апровель редко вызывал чрезмерное снижение АД у пациентов с артериальной гипертензией без другой сопутствующей патологии. Как и при приеме ингибиторов АПФ, чрезмерное снижение АД с соответствующей симптоматикой может развиваться у пациентов с гиповолемией/гипонатриемией (например, в результате интенсивной диуретической терапии, диареи, рвоты, соблюдения диеты с ограничением потребления поваренной соли), а также у пациентов, находящихся на гемодиализе. Гипонатриемия и (или) гиповолемия должны быть скорректированы перед началом лечения препаратом Апровель, или следует рассмотреть вопрос о применении более низкой начальной дозы.

Гипогликемия

Препарат Апровель может вызывать гипогликемию, особенно у пациентов, получающих препараты для лечения сахарного диабета. Поэтому может потребоваться коррекция дозы препаратов для лечения сахарного диабета, таких как репаглинид или инсулин.

Ангioneвротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих антагонисты рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан (см. раздел

4.8.). У этих пациентов наблюдались боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить применение ирбесартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Заболеваемость и смертность плода/новорожденного

Хотя опыт применения препарата Апровель у беременных женщин отсутствует, сообщалось, что внутриутробное воздействие ингибиторов АПФ, при приеме беременными женщинами во втором и третьем триместрах, может привести к нарушению развития и смерти плода. Препарат Апровель противопоказан к применению во время беременности, как и любой другой препарат, который оказывает прямое воздействие на РААС. Если беременность была выявлена во время лечения, применение препарата Апровель следует прекратить как можно скорее (см. разделы 4.4., 4.6.).

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 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.

Почечная недостаточность и трансплантация 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 трансплантацию 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 одновременном применении ирбесартана с ингибиторами АПФ или с алискиреном

Двойная блокада РААС при применении комбинации ирбесартана 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 или препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (см. разделы 4.3., 4.5.) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ирбесартана с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы 4.3., 4.5.) и не рекомендуется у других пациентов.

Псориаз

У пациентов с псориазом (в т. ч. в анамнезе) решение о применении препарата должно приниматься только после тщательной оценки соотношения «польза – риск» ввиду возможного обострения течения псориаза.

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.

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.

Литий

Не рекомендуется применение препаратов лития в комбинации с препаратом Апровель (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Препарат Апровель содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, прием препарата противопоказан.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исходя из данных исследований *in vitro*, не ожидается взаимодействия ирбесартана с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Ирбесартан, в основном, метаболизируется с изоферментом CYP2C9 и, в меньшей степени, подвергается глюкуронированию.

Не наблюдалось значительных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ирбесартана с *варфарином*, метаболизирующимся с помощью изофермента CYP2C9.

Ирбесартан не изменяет фармакокинетику *дигоксина* и *симвастатина*.

При совместном применении ирбесартана с *гидрохлоротиазидом* или *нифедипином* фармакокинетика ирбесартана не изменяется.

Лекарственные препараты, содержащие алискирен

Одновременное применение ирбесартана с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ингибиторы АПФ

Применение ирбесартана в сочетании с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.4.).

Препараты калия и калийсберегающие диуретики, гепарин

На основании опыта, полученного при применении других лекарственных средств, влияющих на РААС, одновременное применение с препаратами калия, заменителями солей, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками 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.

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 селективные ингибиторы ЦОГ-2, одновременно с антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан, может привести к ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует регулярно контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих ирбесартан и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Репаглинид

Ирбесартан может ингибировать транспортер OATP1B1. В ходе клинического исследования сообщалось, что применение ирбесартана за 1 ч до приема репаглинида повышало $C_{\max}$ и AUC репаглинида (субстрата транспортера OATP1B1) в 1,8 и 1,3 раза соответственно. В рамках другого исследования не было зарегистрировано значимого фармакокинетического взаимодействия при совместном применении ирбесартана и репаглинида. Поэтому может потребоваться коррекция дозы репаглинида при лечении сахарного диабета у пациентов с артериальной гипертензией.

Препараты лития

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

Диуретики и другие гипотензивные средства

При одновременном применении ирбесартана и других гипотензивных средств возможно усиление антигипертензивного действия. Ирбесартан может применяться 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт по применению ирбесартана при беременности отсутствует. С учетом того, что при приеме ингибиторов АПФ беременными женщинами во II и III 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.

Лактация

Ирбесартан экскретируется в молоко лактирующих крыс. Неизвестно, может ли ирбесартан/его метаболиты экскретироваться в грудное молоко человека. 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.

Фертильность

В исследованиях у самцов и самок крыс ирбесартан не влиял на фертильность и репродуктивную функцию, даже в дозах, оказывающих некоторое токсическое действие на родителей (до 650 мг/кг/сутки). Не наблюдалось значимого действия на количество желтых тел, имплантируемых эмбрионов или живых плодов. Ирбесартан не влиял на выживаемость, развитие или воспроизводство потомства.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата 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 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.). В случае возникновения головокружения и слабости возможно снижение внимания и замедление психомоторных реакций, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные явления у пациентов, принимавших препарат 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.

Ниже представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях:

- 1- у пациентов с артериальной гипертензией;
- 2- у пациентов с нефропатией при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа;
- 3- при пострегистрационном применении препарата.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: тромбоцитопения, в том числе тромбоцитопеническая пурпура³, анемия³.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности³ (такие как ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, анафилактические реакции, анафилактический шок).

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: гиперкалиемия^{2,3}, гипогликемия³.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение^{1,2}, ортостатическое головокружение², головная боль¹.

Нечасто: ортостатическое головокружение¹.

Частота неизвестна: вертиго³.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: звон в ушах (тиннитус)³.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: отеки¹, тахикардия¹.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия².

Нечасто: приливы крови¹.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: кашель¹.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота¹, рвота¹;

Нечасто: диарея¹, диспепсия¹, изжога¹.

Редко: ангионевротический отек кишечника³.

Частота неизвестна: дисгевзия¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: желтуха³.

Частота неизвестна: повышение активности печеночных ферментов³ и концентрации билирубина в крови³, гепатит³.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: лейкоцитокластический васкулит³, псориаз³, в том числе усиление проявления симптомов псориаза (см. раздел 4.4.), реакции фоточувствительности³.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: мышечно-скелетная боль².

Частота неизвестна: миалгия³ (в некоторых случаях может быть сопряжена с повышением концентрации креатинкиназы в плазме крови), артралгия³, мышечные спазмы³.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: нарушение функции почек³, в том числе случаи развития почечной недостаточности у пациентов группы риска (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция¹.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: повышенная утомляемость¹.

Нечасто: боль в грудной клетке¹.

Частота неизвестна: астения³.

Лабораторные и инструментальные данные

Во время проведения контролируемых 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.

В клинических исследованиях гиперкалиемия и прекращение лечения из-за развития гиперкалиемии чаще наблюдались у пациентов с сахарным диабетом, принимавших ирбесартан, чем в группе приема плацебо. У пациентов с сахарным диабетом с

артериальной гипертензией в сочетании с микроальбуминурией и нормальной функцией почек гиперкалиемия ($\geq 5,5$ мЭкв/л) наблюдалась у 29,4 % пациентов из группы приема ирбесартана в дозе 300 мг и у 22 % пациентов из группы приема плацебо. У пациентов с сахарным диабетом с артериальной гипертензией в сочетании с хронической почечной недостаточностью и протеинурией гиперкалиемия ($\geq 5,5$ мЭкв/л) наблюдалась у 46,3 % пациентов из группы приема ирбесартана и у 26,3 % пациентов из группы приема плацебо. При применении препарата Апровель часто отмечалось значительное увеличение концентрации креатинфосфокиназы в плазме крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Опыт применения препарата у взрослых пациентов в дозах до 900 мг/сутки на протяжении 8 недель не выявил какой-либо токсичности. Предполагается, что наиболее вероятным проявлением передозировки будут артериальная гипотензия и тахикардия; также при передозировке может возникнуть брадикардия.

Лечение

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. Целесообразен прием активированного угля. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ: C09CA04.

Механизм действия

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.

Фармакодинамические эффекты

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 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 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 приеме внутрь ирбесартана в дозах до 900 мг антигипертензивный эффект носит дозозависимый характер в течение суток. Ирбесартан при однократном приеме в дозах 150–300 мг в течение суток снижает АД, измеряемое в положении «лежа» 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 1 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) 1 раз в сутки приводит к дополнительному снижению АД на 7–10/3–6 мм рт. ст. (систолическое/диастолическое) по сравнению с добавлением плацебо.

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

Эффективность ирбесартана не зависит от возраста или пола. Как и при применении других лекарственных средств, которые влияют на РААС, 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.

У пациентов с артериальной гипертензией и с сахарным диабетом 2 типа, принимающих ирбесартан в дозировке 300 мг, отмечалось 20 % снижение (по сравнению с плацебо) и 23 % снижение (по сравнению с амлодипином в дозировке 10 мг) 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Биотрансформация

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 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.

Элиминация

Ирбесартан и его метаболиты выводятся из организма, как через кишечник, так и почками. 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 приеме ирбесартана равновесная плазменная концентрация (C_{ss}) достигается через 3 дня, при этом наблюдается его ограниченное накопление в плазме крови (менее 20 %).

Линейность (нелинейность)

Ирбесартан демонстрирует линейную и дозопропорциональную фармакокинетику в диапазоне доз от 10 мг до 600 мг. Наблюдалось меньшее, чем дозопропорциональное увеличение скорости всасывания препарата после приема внутрь доз более 600 мг (в 2 раза больше максимальной рекомендуемой дозы); механизм в данном случае неизвестен.

Особые группы пациентов

Пациенты 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.

Пациенты 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.

Пациенты 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.

Исследования фармакокинетики у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводились.

Расовая принадлежность

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

Пол

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.

Дети

Клинические данные отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Магния стеарат

Кремния диоксид

Пленочная оболочка

Воск карнаубский

Краситель белый: лактозы моногидрат, гипромеллоза (Е 464), макрогол-3000, титана диоксид (Е 171). Может быть использован Опадрай® II 32F38977 или идентичный краситель.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Апровель, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 или 28 таблеток в блистер из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида/алюминиевой фольги. По 1 блистеру (по 14 или 28 таблеток) или по 2 или 4 блистера (по 14 таблеток) вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Апровель, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в блистер из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида/алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Санофи Винтроп Индустрия

адрес: 82 авеню Распай 94250 Жантйи

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000309)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Апровель доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
<https://eec.eaeunion.org>