

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**КОНВЕРІУМ**  
**(CONVERIUM)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить ірбесартану 150 мг або 300 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат (сорболок 400); крохмаль прежелатинізований 1551; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; полоксамер 188; целюлоза мікрористалічна (тип 101), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.**

Антагоністи рецепторів ангіотензину II. Код АТС С09С А04.

**Клінічні характеристики**

**Показання.**

- Есенціальна гіпертензія.
- Артеріальна гіпертензія у пацієнтів із захворюванням нирок і цукровим діабетом II типу у складі антигіпертензивної терапії.

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату (див. склад препарату).
- Непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

**Спосіб застосування та дози.**

Звичайна початкова та підтримуюча доза становить 150 мг 1 раз на добу з їжею або натще. Конверіум у дозі 150 мг 1 раз на добу зазвичай забезпечує кращий 24-годинний контроль артеріального тиску, ніж у дозі 75 мг. Однак на початку терапії можна застосовувати дозу 75 мг, особливо для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, або для пацієнтів віком від 75 років.

Для пацієнтів, у яких артеріальний тиск недостатньо регулюється дозою 150 мг 1 раз на добу, дозу препарату Конверіум можна підвищити до 300 мг 1 раз на добу або можна додатково призначити інший антигіпертензивний препарат. Зокрема, було показано, що приєднання до терапії препаратом Конверіум діуретика, такого як гідрохлоротіазид, має додатковий ефект.

Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетом II типу лікування необхідно починати з дози 150 мг ірбесартану 1 раз на добу, потім довести її до 300 мг 1 раз на добу, що є кращою підтримуючою дозою для лікування пацієнтів із захворюванням нирок.

Препарат Конверіум виявляє позитивний нефропротекторний вплив на нирки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетом II типу. Для досягнення цільового рівня артеріального тиску ірбесартан застосовують як доповнення до інших антигіпертензивних засобів, за необхідності.

*Ниркова недостатність.* Для пацієнтів з порушеною функцією нирок змінювати дозування не потрібно. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, необхідно застосовувати нижчу початкову дозу (75 мг).

*Зниження внутрішньосудинного об'єму рідини.* Знижений об'єм рідини/циркулюючої крові та/або нестачу натрію необхідно скорегувати до початку застосування препарату Конверіум.

*Печінкова недостатність.* Для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості змінювати дозу не потрібно. Клінічний досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю відсутній.

*Пацієнти літнього віку.* Хоча лікування пацієнтів віком від 75 років слід починати з дози 75 мг, зазвичай корегування дози не потрібно.

*Застосування в педіатрії.* Ірбесартан не рекомендується застосовувати для лікування дітей і підлітків через недостатність даних щодо його безпеки та ефективності.

### ***Побічні реакції.***

Частота побічних реакцій, наведених нижче, визначалася так: дуже поширені (> 1/10), поширені (> 1/100, < 1/10), непоширені (> 1/1000, < 1/100), рідко поширені (> 1/1000, < 1/100), дуже рідко поширені (< 1/10 000). У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення значущості.

*З боку нервової системи:* поширені – запаморочення.

*З боку серцево-судинної системи:* непоширені – тахікардія, гіперемія.

*З боку дихальної системи:* непоширені – кашель.

*З боку травного тракту:* поширені – нудота, блювання; непоширені – діарея, диспепсія/печія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* непоширені – статева дисфункція.

*Загальний стан:* поширені – стомлюваність; непоширені – біль у грудній клітці.

*Лабораторні дослідження:* поширені – значне збільшення рівня креатинінази у плазмі, що не супроводжувалося клінічними проявами з боку скелетно-м'язової системи.

*Артеріальна гіпертензія у пацієнтів із захворюванням нирок і цукровим діабетом II типу* Крім побічних ефектів, описаних вище, ортостатичне запаморочення та ортостатична гіпотензія спостерігалися у хворих на діабет з артеріальною гіпертензією, які мали мікроальбумінурію та нормальну функцію нирок (непоширені побічні ефекти).

У хворих на діабет з артеріальною гіпертензією, які мали хронічну ниркову недостатність і виражену протеїнурію, спостерігалися додаткові побічні ефекти, вказані нижче.

*З боку нервової системи:* поширені – ортостатичне запаморочення.

*З боку судинної системи:* поширені – ортостатична гіпотензія.

*З боку кістково-м'язової системи:* поширені – кістково-м'язовий біль.

*Лабораторні дослідження.* У хворих на діабет, яким застосовували ірбесартан, частіше спостерігалася гіперкаліємія. У разі застосування 300 мг ірбесартану хворим на діабет з артеріальною гіпертензією, які мали мікроальбумінурію та нормальну функцію нирок, спостерігалася гіперкаліємія (> 5,5 мЕкв/моль) у 29,4 % (дуже поширені побічні ефекти). У хворих на діабет з артеріальною гіпертензією, які мали хронічну ниркову недостатність і виражену протеїнурію та приймали ірбесартан, спостерігалася гіперкаліємія (> 5,5 мЕкв/моль) у 46,3 % (дуже поширені побічні ефекти). Зниження рівня гемоглобіну, що не мало клінічного значення, спостерігалось у хворих на артеріальну гіпертензію та прогресуючу діабетичну нефропатію, які приймали ірбесартан (поширені побічні ефекти).

Під час періоду постмаркетингових досліджень повідомлялося про вказані нижче додаткові побічні ефекти. Оскільки ці дані отримані зі спонтанних повідомлень, визначити частоту їх виникнення неможливо.

*З боку імунної системи:* як і у випадку з іншими антагоністами рецептора ангіотензину II, рідко повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, такі як висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

*Метаболічні порушення:* гіперкаліємія.

*З боку нервової системи:* головний біль.

*З боку органів слуху:* шум у вухах.

*З боку травного тракту:* дисгевзія (зміна смакових відчуттів).

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, порушення функції печінки.

*З боку кістково-м'язової системи:* артралгія, міалгія (у деяких випадках пов'язана зі збільшенням рівня креатинінази в сироватці), м'язові судоми.

*З боку сечовидільної системи:* порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність, у пацієнтів групи підвищеного ризику (див. «Особливості застосування»).

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* лейкоцитокластичний васкуліт.

*Побічні реакції в педіатрії.* У дітей віком від 6 до 16 років, хворих на артеріальну гіпертензію, спостерігалися такі побічні ефекти: головний біль (7,9 %), артеріальна гіпотензія (2,2 %), запаморочення (1,9 %), кашель (0,9 %). Найчастіше спостерігалися відхилення від норми таких лабораторних показників: підвищення рівня креатиніну (6,5 %) і зростання рівня креатинінази (КК) у 2 % пацієнтів цієї вікової групи.

### ***Передозування.***

Досвід застосування препарату при лікуванні дорослих людей у дозах до 900 мг на добу протягом 8 тижнів не виявив токсичності препарату. Найімовірніші прояви передозування можуть виражатися в артеріальній гіпотензії і тахікардії; брадикардія також може бути проявом передозування.

Відсутня будь-яка специфічна інформація відносно лікування передозування препарату Конверіум. За хворим потрібно встановити ретельне спостереження, лікування повинно бути симптоматичним і підтримуючим. Заходи, що пропонуються, включають провокацію блювання та/або промивання шлунка. При лікуванні передозування може бути корисним застосування активованого вугілля. Ірбесартан не виводиться при гемодіалізі.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність:* Антагоністи рецепторів ангіотензину II не рекомендується застосовувати під час вагітності.

Не існує епідеміологічних даних, які б підтвердили наявність тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності; проте не можна виключати навіть найменшу можливість ризику. Оскільки не зібрано контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II), подібні ризики можуть існувати для препаратів цієї групи.

За необхідності призначення АРА II хворим, які планують вагітність, до її настання слід перейти на альтернативну терапію антигіпертензивними засобами, безпечність застосування яких у період вагітності підтверджено.

Якщо вагітність діагностовано, застосування АРА II необхідно припинити та, за необхідності, замінити альтернативною терапією.

Підтверджено, що застосування АРА II протягом другого та третього триместрів вагітності є причиною фетотоксичності у людини (знижена функція нирок, олігогідраміоз, затримка осифікації черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотонія, гіперкалемія).

При застосуванні АРА II з другого триместру вагітності рекомендується проводити ультразвукове обстеження ниркової функції та кісток черепа.

Немовлята, матері яких приймали АРА II, повинні знаходитись під постійним спостереженням щодо розвитку гіпотонії.

*Період годування груддю:* Застосування препарату Конверіум протипоказано в період годування груддю.

### ***Діти.***

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

### ***Особливості застосування.***

*Зниження внутрішньосудинного об'єму рідини.* Симптоматична гіпотензія, особливо після прийому першої дози, може виникати у пацієнтів зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом та/або зниженою концентрацією натрію внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, дієти з обмеженим вживанням солі, діареї або блювання. Ці показники необхідно привести до норми до початку застосування препарату Конверіум.

*Артеріальна реноваскулярна гіпертензія.* При застосуванні препаратів, які впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності у пацієнтів з двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки. Хоча подібних випадків у разі застосування препарату Конверіум не спостерігалось, під час застосування антагоністів рецептора ангіотензину II можна очікувати напояву подібних ефектів.

*Ниркова недостатність і трансплантація нирки.* У разі застосування препарату Конверіум для лікування пацієнтів з порушеною функцією нирок рекомендується проводити регулярний контроль рівня калію та креатиніну в сироватці. Досвіду застосування препарату Конверіум для лікування пацієнтів з нещодавно проведеною трансплантацією нирки не існує.

*Пацієнти з артеріальною гіпертензією, захворюванням нирок і цукровим діабетом II типу*

**Гіперкаліємія.** Як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, під час лікування препаратом Конверіум може розвиватися гіперкаліємія, особливо за наявності ниркової недостатності, вираженої протеїнурії внаслідок діабетичної нефропатії та/або серцевої недостатності. Рекомендується ретельний контроль концентрації калію в сироватці у пацієнтів групи ризику.

**Літій.** Одночасно застосовувати літій та Конверіум не рекомендується.

**Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.** Як і інші вазодилататори, необхідно особливо обережно застосовувати препарат пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана, обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

**Первинний альдостеронізм.** Пацієнти з первинним альдостеронізмом зазвичай не відповідають на антигіпертензивні препарати, що діють шляхом інгібування системи ренін-ангіотензин. Тому застосовувати Конверіум для лікування таких пацієнтів не рекомендується.

**Загальні особливості.** У пацієнтів, судинний тонус і ниркова функція яких залежать головним чином від активності системи ренін-ангіотензин-альдостерон (наприклад у пацієнтів із тяжкою застійною серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністами рецептора ангіотензину II, які впливають на цю систему, асоціювалося з гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією, іноді з гострою нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного агента, надмірне зниження артеріального тиску в пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічним серцево-судинним захворюванням може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. Подібно до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, ірбесартан та інші антагоністи ангіотензину, очевидно, менш ефективно знижують артеріальний тиск у представників негроїдної раси, ніж у представників інших рас, можливо, через те, що серед групи пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією частіше зустрічаються стани з низьким рівнем реніну.

Протипоказано застосовувати препарат для лікування пацієнтів із рідкісними спадковими проблемами – непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Вплив препарату на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не вивчався. Фармакокінетичні властивості ірбесартану свідчать про те, що його вплив на цю здатність малоймовірний.

Керуючи транспортним засобом або працюючи з механізмами, слід брати до уваги, що під час лікування препаратом можуть спостерігатися запаморочення та втома.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

**Діуретики та інші антигіпертензивні засоби.** Інші антигіпертензивні засоби можуть посилювати гіпотензивний ефект ірбесартану; незважаючи на це, Конверіум безпечно застосовувався з іншими гіпотензивними агентами, такими як  $\alpha$ -блокатори, блокатори кальцієвих каналів тривалої дії та тіазидні діуретики. Попереднє лікування високою дозою діуретиків може призвести до зневоднення організму та підвищити ризик розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування препаратом Конверіум.

**Калієві добавки та діуретики, які зберігають калій.** Досвід, отриманий при застосуванні інших лікарських препаратів, які впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, показує, що одночасне застосування діуретиків, що зберігають калій, калієвих добавок, солезамінників, що містять калій, або інших препаратів, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці (наприклад гепарину), може призвести до підвищення вмісту калію в сироватці. Тому не рекомендується одночасно застосовувати такі засоби з препаратом Конверіум.

**Літій.** Зворотне підвищення концентрації літію в сироватці та його токсичності було відзначено при одночасному застосуванні літію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту. В поодиноких випадках подібні ефекти спостерігалися при застосуванні ірбесартану. Тому така комбінація не рекомендується. Якщо ж вона необхідна, рекомендується ретельний контроль рівня літію в сироватці.

*Нестероїдні протизапальні препарати.* При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II з нестероїдними протизапальними препаратами (наприклад селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г на добу) та неселективними нестероїдними протизапальними препаратами) може спостерігатися послаблення їх антигіпертензивного ефекту.

Як і у випадку з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, одночасне застосування антагоністів ангіотензину II і нестероїдних протизапальних препаратів може збільшувати ризик порушення функції нирок, включаючи ймовірність розвитку гострої ниркової недостатності, та призводити до підвищення рівня калію в сироватці, особливо у хворих із порушеною функцією нирок. Таку комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо для лікування пацієнтів літнього віку. Необхідно провести відповідне насичення рідиною та здійснювати контроль за функцією нирок на початку комбінованої терапії та періодично потому.

*Додаткова інформація про взаємодії ірбесартану.* Гідрохлортіазид не впливає на фармакокінетику ірбесартану. Ірбесартан метаболізується переважно за допомогою CYP2C9 і меншою мірою – шляхом глюкуронізації. Не спостерігалось суттєвих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ірбесартану з варфарином, який метаболізується CYP2C9. Вплив індукторів CYP2C9, таких як рифампіцин, на фармакокінетику ірбесартану не вивчався. Фармакокінетика дигоксину не змінювалася при одночасному його застосуванні з ірбесартаном.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Ірбесартан – сильнодіючий перорально активний селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT<sub>1</sub>). Вважається, що він блокує всі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II, опосередковані через рецептор типу AT<sub>1</sub>, незалежно від джерела або шляху синтезу ангіотензину II. Селективна антагоністична дія відносно рецепторів ангіотензину II (AT<sub>1</sub>) призводить до збільшення концентрації реніну та ангіотензину II в плазмі та до зниження концентрації альдостерону в плазмі. При застосуванні рекомендованих доз препарату рівень калію в сироватці істотно не змінюється. Ірбесартан не пригнічує ангіотензинперетворюючого ферменту (кінінази II) – ферменту, який виробляє ангіотензин II, здійснює метаболічну деградацію брадикініну з утворенням неактивних метаболітів. Для прояву свого ефекту ірбесартан не потребує метаболічної активації.

*Клінічна ефективність при артеріальній гіпертензії* Ірбесартан знижує артеріальний тиск при мінімальній зміні частоти серцевих скорочень. Зниження артеріального тиску при прийомі 1 раз на добу має дозозалежний характер, з тенденцією до виходу на плато в дозах більше 300 мг. Дози 150-300 мг при прийомі 1 раз на добу знижують показники артеріального тиску, який вимірюється, коли пацієнт знаходиться в положенні лежачи на спині або сидячи, наприкінці дії препарату (тобто через 24 години після прийому препарату) в середньому на 8-13/5-8 мм рт. ст. (систоличний/діастолічний) більше, ніж прийом плацебо.

Максимальне зниження артеріального тиску досягається через 3-6 годин після прийому препарату, гіпотензивний ефект зберігається принаймні протягом 24 годин.

Через 24 години після прийому рекомендованих доз зниження артеріального тиску становить 60-70 % порівнянно з показником максимального зниження діастолічного та систолічного тиску. Прийом препарату в дозі 150 мг 1 раз на добу дає ефект (на мінімумі дії і в середньому за 24 години) аналогічний тому, який досягається при розподілі цієї добової дози на 2 прийоми.

Антигіпертензивна дія препарату Конверіум проявляється протягом 1-2 тижнів, а найвираженіший ефект досягається на 4-6 тижні від початку лікування. Антигіпертензивний ефект зберігається під час тривалого лікування. Після припинення лікування артеріальний тиск поступово повертається до початкової величини. Синдрому відміни у вигляді посилення артеріальної гіпертензії після відміни препарату не спостерігалось.

Ірбесартан разом з діуретиками тіазидного типу виявляє адитивний гіпотензивний ефект. У пацієнтів, у яких один ірбесартан не забезпечував необхідного ефекту, одночасне застосування низької дози гідрохлоротіазиду (12,5 мг) з ірбесартаном 1 раз на добу спричиняло більше зниження артеріального тиску мінімум на 7-10/3-6 мм рт. ст. (систоличний/діастолічний), порівняно з прийомом плацебо.

*Фармакокінетика.* Після перорального застосування ірбесартан добре абсорбується: дослідження показали, що абсолютна біодоступність становить приблизно 60-80 %. Одночасний прийом їжі істотно не впливає на біодоступність ірбесартану. Зв'язування з білками плазми становить приблизно 96 %, при цьому

зв'язування з клітинами крові незначне. Об'єм розподілу – 5393 літри. Після перорального або внутрішньовенного введення  $^{14}\text{C}$  ірбесартану 80-85 % циркулюючої в плазмі радіоактивної мітки припадає на незмінений ірбесартан. Ірбесартан метаболізується у печінці шляхом кон'югації з глюкуронідом та окиснення. Основним циркулюючим у крові метаболітом є ірбесартан-глюкуронід (приблизно 6 %). Дані досліджень *in vitro* свідчать, що ірбесартан окиснюється здебільшого ферментом СYP2C9 цитохрому P450; ізофермент СYP3A4 на нього майже не впливав.

Фармакокінетика ірбесартану в діапазоні доз від 10 до 600 мг є лінійною і пропорційною до прийнятої дози.

Менш пропорційне зростання оральної абсорбції спостерігається в дозах вище 600 мг (вдвічі більша за максимальну рекомендовану дозу); механізм цього невідомий. Максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{\text{max}}$ ) досягається через 1,5-2 години після перорального застосування препарату. Загальний і нирковий кліренс становлять 157-176 і 3-3,5 мл/хв відповідно. Кінцевий час напіввиведення ірбесартану – 11-15 годин. Рівноважні концентрації в плазмі крові встановлюються через 3 дні після початку застосування препарату 1 раз на добу. При застосуванні 1 раз на добу акумуляція ірбесартану в плазмі є невеликою (< 20 %). У ході даного дослідження у жінок, хворих на артеріальну гіпертензію, спостерігалися дещо вищі плазмові концентрації ірбесартану. Однак відмінностей у часі напіввиведення та акумуляції ірбесартану не було. Для жінок змінювати дозу не потрібно. В осіб літнього віку (> 65 років) значення площі під кривою «концентрація-час» препарату (AUC) і  $C_{\text{max}}$  для ірбесартану були дещо вищими, ніж у молодших пацієнтів (18-40 років). Проте кінцевий час напіввиведення істотно не змінювався. Для літніх пацієнтів змінювати дозу лікарського засобу не потрібно.

Ірбесартан та його метаболіти виводяться через жовч і нирки. Після перорального або внутрішньовенного введення  $^{14}\text{C}$  ірбесартану приблизно 20 % радіоактивної мітки виявляється у сечі, решта – у фекаліях. Менш ніж 2 % отриманої дози ірбесартану екскретується із сечею у незміненому стані.

*Порушення функції нирок.* У хворих з порушенням функції нирок або у хворих, яким проводиться гемодіаліз, фармакокінетичні параметри ірбесартану істотним чином не змінюються. Ірбесартан не видаляється з організму при гемодіалізі.

*Порушення функції печінки.* Фармакокінетичні параметри ірбесартану істотно не змінюються у хворих на цироз печінки легкого або помірного ступеня тяжкості. Досліджень за участі пацієнтів з тяжкою формою недостатності функції печінки не проводили.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

*таблетки по 150 мг:* білі, круглі, плоскі таблетки, з рискою, діаметром близько 10,5 мм;

*таблетки по 300 мг:* білі, круглі, плоскі таблетки, з рискою, діаметром близько 12,7 мм.

***Термін придатності.*** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 3 або 10 блістерів у картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

Медокемі ЛТД.

#### **Місцезнаходження.**

1-10, вул. Константинуполес, Закакі, Ліміссол, 3011, Кіпр.