

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## АПРОВЕЛЬ<sup>□</sup> (APROVEL<sup>□</sup>)

### **Склад:**

*діюча речовина:* ірбесартан;

1 таблетка містить ірбесартану 75 мг або 150 мг, або 300 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, кремнію діоксид, магнію стеарат; оболонка: Опадрі ІІ білий 2F 38977 (лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 3000), віск карнаубський.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ (не комбіновані).

Код АТС С09С А04.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування есенційної артеріальної гіпертензії у дорослих.

Лікування хронічного захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу як складова схеми антигіпертензивної терапії

#### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

Вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Однчасне застосування препарату Апровель<sup>□</sup> з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат призначено для перорального застосування.

Звичайна рекомендована початкова і підтримувальна доза становить 150 мг один раз на добу незалежно від прийому їжі. Апровель<sup>□</sup> в дозі 150 мг один раз на добу, як правило, забезпечує кращий добовий контроль артеріального тиску, ніж у дозі 75 мг. Однак слід зважити доцільність початку лікування із застосуванням дози 75 мг, зокрема пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, а також літнім особам віком понад 75 років.

У пацієнтів, у яких доза препарату Апровель<sup>□</sup> 150 мг один раз на добу не забезпечує достатній контроль, доза може бути збільшена до 300 мг або можуть бути додатково призначені інші антигіпертензивні засоби. Зокрема було показано, що додаткове застосування такого діуретика, як гідрохлоротіазид, має адитивний ефект до дії препарату Апровель<sup>□</sup> (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, хворих на гіпертензію та цукровий діабет 2 типу, терапія ірбесартаном повинна розпочинатися з дози 150 мг один раз на добу і титруватися до дози 300 мг один раз на добу, яка при лікуванні хронічного захворювання нирок є бажаною підтримувальною дозою. Переваги препарату Апровель<sup>□</sup> відносно функції нирок у пацієнтів, хворих на гіпертензію та цукровий діабет 2 типу, були продемонстровані результатами досліджень, в яких ірбесартан застосовувався додатково до інших антигіпертензивних засобів, якщо це було потрібно, з метою досягнення цільового артеріального тиску (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

### Особливі групи пацієнтів.

*Порушення функції нирок.* У пацієнтів з порушенням функції нирок коригування дози препарату не потрібне. Для пацієнтів, яким застосовують гемодіаліз, слід розглянути зважена доцільність призначення нижчої початкової дози препарату (75 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Порушення функції печінки.* Пацієнтам з легкою або помірною печінковою дисфункцією коригування дози препарату не потрібне. Клінічного досвіду застосування засобу пацієнтам з тяжкою печінковою дисфункцією не існує.

*Пацієнти літнього віку.* Хоча для пацієнтів віком від 75 років слід розглянути доцільність початку лікування препаратом у дозі 75 мг, коригування дози зазвичай не потрібне.

### ***Побічні реакції.***

В рамках плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією загальна частота виникнення побічних ефектів в групах пацієнтів, які приймали ірбесартан (56,2%) і плацебо (56,5%), не відрізнялася. Відміна препарату через будь-який клінічний або лабораторний побічний ефект в групі прийому ірбесартану (3,3%) спостерігалася рідше, ніж в групі прийому плацебо (4,5%). Частота виникнення побічних ефектів не залежала від дози препарату (в межах рекомендованого діапазону доз), статі, віку, раси пацієнтів або тривалості лікування.

Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом з мікроальбумінурією і нормальною функцією нирок ортостатичне запаморочення і ортостатична артеріальна гіпотензія на фоні прийому препарату спостерігалися у 0,5% пацієнтів (тобто не часто), проте частіше, ніж в групі плацебо.

У таблиці нижче представлені побічні реакції, зареєстровані у плацебо-контрольованих дослідженнях, у ході яких ірбесартан приймали 1965 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Терміни, позначені зірочкою (\*), вказують на побічні реакції, про які повідомлялося додатково, які спостерігалися у >2% пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю і явною протеїнурією і частота яких була більшою, ніж в групі плацебо.

Частота виникнення перелічених нижче побічних реакцій визначалася за такими критеріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); не часто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ). В межах кожної групи частоти виникнення побічні ефекти представлені в порядку зменшення серйозності.

Також перераховані побічні реакції, додатково зареєстровані у рамках досвіду післяреєстраційного застосування препарату. Про ці побічні реакції надходили спонтанні повідомлення.

### *Розлади з боку імунної системи.*

Частота невідома: реакції гіперчутливості, такі як ангіоневротичний набряк, висипання, кропивниця.

### *Метаболічні та аліментарні розлади.*

Частота невідома: гіперкаліємія.

### *Розлади з боку нервової системи.*

Часто: запаморочення, ортостатичне запаморочення\*.

Частота невідома: вертиго, головний біль.

### *Розлади з боку органів слуху та рівноваги.*

Частота невідома: шум у вухах.

### *Розлади з боку серця.*

Не часто: тахікардія.

### *Розлади з боку судин.*

Часто: ортостатична гіпотензія\*.

Не часто: гіперемія.

### *Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.*

Не часто: кашель.

### *Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.*

Часто: нудота / блювання.

Не часто: діарея, диспепсія / печія.

Частота невідома: дисгевзія.

### *Гепатобіліарні розлади.*

Не часто: жовтяниця.

Частота невідома: гепатит, порушення функції печінки.

Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини.

Частота невідома: лейкоцитокластичний васкуліт.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Часто: біль у м'язах і кістках\*.

Частота невідома: артралгія, міалгія (у деяких випадках асоційована з підвищеними рівнями креатинінази в плазмі крові), м'язові спазми.

Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів.

Частота невідома: порушення функції нирок, включаючи випадки ниркової недостатності у пацієнтів з підвищеним ризиком цього ускладнення (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Не часто: порушення сексуальної функції.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Часто: підвищена втомлюваність.

Не часто: біль у грудній клітці.

Результати досліджень:

Дуже часто: гіперкаліємія\* у пацієнтів з цукровим діабетом, які отримували ірбесартан, виникала частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, мікроальбумінурією і нормальною функцією нирок гіперкаліємія ( $\geq 5,5$  мЕкв/л) спостерігалася у 29,4% пацієнтів в групі прийому ірбесартану в дозі 300 мг і у 22% пацієнтів в групі прийому плацебо. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю і явною протеїнурією гіперкаліємія ( $\geq 5,5$  мЕкв/л) спостерігалася у 46,3% пацієнтів в групі прийому ірбесартану і у 26,3% пацієнтів в групі прийому плацебо.

Часто: у осіб, які лікувалися ірбесартаном, часто спостерігалася значуще підвищення рівнів креатинінази в плазмі крові (1,7%). Жоден випадок такого підвищення не був асоційований з клінічними проявами з боку опорно-рухової системи, які могли бути ідентифіковані.

У 1,7% пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією на пізніх стадіях, які лікувалися ірбесартаном, спостерігалася зменшення рівнів гемоглобіну\*, яке не було клінічно значущим.

Педіатрична популяція. У рандомізованому дослідженні за участю 318 дітей та підлітків з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років протягом 3-тижневої подвійної сліпої фази спостерігалися такі побічні реакції: головний біль (7,9%), артеріальна гіпотензія (2,2%), запаморочення (1,9%), кашель (0,9%). У 26-тижневому відкритому періоді цього дослідження найбільш частими відхиленнями від норми з боку результатів лабораторних аналізів були підвищення рівнів креатиніну (6,5%) та підвищення рівнів креатинінази у 2% дітей, які отримували препарат.

### ***Передозування.***

При застосуванні препарату дорослим особам у дозах до 900 мг/добу протягом 8 тижнів жодних токсичних реакцій не спостерігалось. Найбільш імовірними проявами передозування ірбесартаном вважаються артеріальна гіпотензія та тахікардія; також при передозуванні може виникати брадикардія. Яка-небудь спеціальна інформація про лікування передозування препаратом Апровель<sup>®</sup> на сьогоднішній день відсутня. Стан пацієнта необхідно постійно контролювати, а лікування повинно бути симптоматичним і підтримувальним. До рекомендованих заходів належать стимулювання блювання і/або промивання шлунка. При лікуванні передозування може бути корисним активоване вугілля. Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться.

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

#### ***Вагітність.***

Лікарський засіб не повинні застосовувати вагітні або жінки, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

#### ***Період годування груддю.***

Оскільки інформація щодо застосування препарату Апровель<sup>®</sup> під час годування дитини груддю наразі відсутня, прийом препарату Апровель<sup>®</sup> таким пацієнткам не рекомендується, перевага повинна віддаватися альтернативним лікарським засобам з краще вивченими профілями безпечності під час годування груддю, особливо при вигодовуванні новонароджених або недоношених дітей.

Невідомо, чи потрапляє ірбесартан або його метаболіти до материнського молока. Наявні фармакодинамічні /токсикологічні дані досліджень, проведених на щурах, продемонстрували екскрецію ірбесартану або його метаболітів в молоко

**Фертильність.** Ірбесартан не чинив впливу на фертильність щурів і їхнє потомство до рівнів доз, що викликали перші ознаки токсичності для материнського організму.

**Діти.** Безпека та ефективність препарату Апровель<sup>®</sup> для дітей (віком до 18 років) не встановлені.

Дію ірбесартану вивчали в педіатричних популяціях пацієнтів віком від 6 до 16 років, але доступних на сьогоднішній день даних недостатньо для розширення показань до застосування препарату на дітей (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»), поки не з'являться додаткові дані з цього приводу.

### **Особливості застосування.**

**Внутрішньосудинна гіповолемія.** У пацієнтів, у яких внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, обмеженого споживання солі з їжею, діареї або блювання розвивається гіповолемія та/або натріємія, може спостерігатися симптомна артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози препарату. Такі стани слід коригувати до початку застосування препарату Апровель<sup>®</sup>.

**Реноваскулярна гіпертензія.** Існує підвищений ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки отримують лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Хоча стосовно препарату Апровель<sup>®</sup> такого побічного явища задокументовано не було, але при застосуванні будь-яких антагоністів рецепторів ангіотензину II слід очікувати на подібні ефекти.

**Ниркова недостатність і трансплантація нирок** Під час застосування препарату Апровель<sup>®</sup> у пацієнтів з порушенням функції нирок рекомендується здійснювати періодичний моніторинг рівнів калію і креатиніну в сироватці крові. Досвід застосування препарату Апровель<sup>®</sup> пацієнтам, яким нещодавно була виконана трансплантація нирок, відсутній.

**Пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок.**

Вплив ірбесартану як на нирки, так і на серцево-судинну систему не був однаковим в усіх підгрупах, які брали участь в аналізі, що проводився в рамках дослідження за участю пацієнтів з хронічним захворюванням нирок на пізніх стадіях. Зокрема, його переваги виявилися менш вираженими у жінок і у осіб, що не належали до європеїдної раси (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

**Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).** Існують доказові дані на користь того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (в тому числі розвитку гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»). Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, вона має застосовуватися лише під наглядом спеціаліста та за умови частого контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску. Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

**Гіперкаліємія.** Подібно до інших лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, під час лікування препаратом Апровель<sup>®</sup> може виникати гіперкаліємія, особливо на фоні ниркової дисфункції, явної протеїнурії внаслідок діабетичної нефропатії і/або серцевої недостатності. Рекомендується здійснювати ретельний моніторинг рівнів калію в сироватці крові у пацієнтів, що мають ризик розвитку цього ускладнення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

**Літій.** Не рекомендується одночасно застосовувати препарати літію і Апровель<sup>®</sup> (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія Як і при застосуванні інших вазодилаторів, спеціальні запобіжні заходи слід вживати щодо пацієнтів, які страждають від стенозу аортального чи мітрального клапанів або від обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним альдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом інгібування ренін-ангіотензинової системи. У зв'язку з цим таким пацієнтам застосування препарату Апровель<sup>®</sup> не рекомендується.

Загальні застереження. У пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежать головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю або з первинним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій), застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністів рецепторів ангіотензину II, які впливають на цю систему, асоційоване з випадками розвитку гострої артеріальної гіпотензії, азотемії, олігурії або (рідко) з виникненням гострої ниркової недостатності. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічним серцево-судинним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту. Подібно до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, ірбесартан та інші антагоністи ангіотензину виявилися менш ефективними для зниження артеріального тиску у чорношкірих людей, ніж у людей інших рас, що може пояснюватися більшим поширенням знижених рівнів реніну серед популяції чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лактоза. Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнти з такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей лікарський засіб.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Дослідження з вивчення впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами не проводилися. Виходячи з фармакодинамічних властивостей ірбесартану, його вплив на цю здатність малоімовірний. Але при керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами слід враховувати, що під час лікування може виникати запаморочення або підвищена втомлюваність.

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

Діуретики та інші антигіпертензивні препарати Ризик розвитку артеріальної гіпотензії на фоні прийому ірбесартану може посилюватися при його одночасному застосуванні із іншими антигіпертензивними препаратами, однак Апровель<sup>®</sup> безпечно застосовувався з деякими іншими антигіпертензивними препаратами, такими як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів тривалої дії і тiazидні діуретики. Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призводити до гіповолемії і підвищувати ризик розвитку артеріальної гіпотензії після початку прийому препарату Апровель<sup>®</sup> (див. розділ «Особливості застосування»).

Аліскіренові препарати або інгібітори АПФ Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (в тому числі розвитку гострої ниркової недостатності), у порівнянні із застосуванням якогось одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Фармакодинаміка»).

Калієві харчові добавки і калійзберігаючі діуретики Виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків, калієвих харчових добавок, калієвмісних замінників солі або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівні калію в сироватці крові (наприклад, гепарину), може призводити до підвищення рівнів калію в сироватці крові і тому не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Літій Повідомлялося про зворотне підвищення рівнів концентрації літію в сироватці крові і токсичних ефектів літію під час одночасного застосування препаратів літію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту. На сьогоднішній день повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку подібних ефектів при застосуванні ірбесартану. Таким чином, така комбінація не рекомендується (див. розділ «Особливості

застосування»). Якщо ця комбінація є необхідною, то рекомендується здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові.

**Нестероїдні протизапальні препарати.** Коли антагоністи ангіотензину II застосовуються одночасно з нестероїдними протизапальними препаратами (а саме: із селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) і неселективними НПЗП), може спостерігатися послаблення антигіпертензивного ефекту.

Як і при застосуванні інгібіторів АПФ, одночасний прийом антагоністів ангіотензину II і НПЗП може призводити до погіршення функції нирок, включаючи виникнення гострої ниркової недостатності, і до підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок. Таку комбінацію слід застосовувати обачно, особливо літнім пацієнтам. Пацієнти повинні бути адекватно гідратовані, і для них може бути доцільним моніторинг функції нирок на початку такої комбінованої терапії, а також періодично і у подальшому.

**Додаткова інформація про взаємодії ірбесартану** За даними клінічних досліджень гідрохлоротіазид не порушує фармакокінетику ірбесартану. Ірбесартан метаболізується переважно за допомогою ферменту CYP2C9 і, у меншій мірі, за рахунок глюкуронідації. Істотних фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ірбесартану з варфарином (лікарським засобом, який метаболізується ферментом CYP2C9) не спостерігалось. Вплив таких індукторів CYP2C9, як рифампіцин, на фармакокінетику ірбесартану не оцінювався. При одночасному застосуванні ірбесартану з дигоксином фармакокінетика дигоксину не змінювалася.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

**Механізм дії** Ірбесартан – це потужний, активний при пероральному прийомі, селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT<sub>1</sub>). Він може блокувати всі ефекти ангіотензину II, опосередковані рецептором AT<sub>1</sub>, незалежно від джерела або способу синтезу ангіотензину II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину II (AT<sub>1</sub>) обумовлює підвищення рівнів реніну і ангіотензину II в плазмі крові, а також зменшення концентрації альдостерону в плазмі крові. На рівні калію в сироватці крові ірбесартан сам по собі у разі його застосування в рекомендованих дозах не виявляє значущого впливу. Ірбесартан не інгібує АПФ (кініназу II) – фермент, який каталізує утворення ангіотензину II і деградацію брадикініну до неактивних метаболітів. Ірбесартан активний без метаболічної активації.

### **Клінічна ефективність**

**Артеріальна гіпертензія.** Ірбесартан знижує артеріальний тиск, мінімально змінюючи частоту серцевих скорочень. Зниження артеріального тиску є дозозалежним з тенденцією до утримання плато на фоні застосування доз понад 300 мг. При застосуванні препарату у дозах 150-300 мг один раз на добу артеріальний тиск в положенні лежачи або сидячи на момент мінімальної ефективності препарату (тобто через 24 години після прийому дози) в середньому на 8-13/5-8 мм рт. ст. (систоличний/діастолічний) нижче, ніж при застосуванні плацебо.

Максимальне зменшення артеріального тиску відбувається протягом 3-6 годин після прийому засобу, і ефект зменшення артеріального тиску зберігається протягом принаймні 24 годин. При застосуванні рекомендованих доз зменшення артеріального тиску через 24 години після прийому препарату становить 60-70% від відповідної максимальної діастолічної і систолічної відповіді. Прийом препарату у дозі 150 мг один раз на добу забезпечує мінімальний ефект і середній добовий результат, подібний до такого, що спостерігається при прийомі препарату два рази на добу у такій самій загальній добовій дозі. Ефект зменшення артеріального тиску від застосування препарату Апровель розвивається протягом 1-2 тижнів, при цьому максимальний ефект настає через 4-6 тижнів від початку терапії. Цей антигіпертензивний ефект підтримується в ході довгострокової терапії. Після відміни препарату артеріальний тиск поступово повертається до початкового рівня. Рикошетна гіпертензія не спостерігалася. Ефект зменшення артеріального тиску від застосування ірбесартану і тiazидних діуретиків є адитивним. У пацієнтів, у яких монотерапія ірбесартаном не забезпечує належного контролю артеріального тиску, додавання до ірбесартану низької дози гідрохлортіазиду (12,5 мг) один раз на добу призводило до додаткового зменшення (з поправкою на плацебо) артеріального тиску на 7-10/3-6 мм рт. ст. (систоличний /діастолічний) на момент мінімальної ефективності препарату.

Ефективність препарату Апровель не залежить від віку або статі. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією виявляють помітно меншу відповідь на монотерапію ірбесартаном. Якщо ірбесартан застосовується одночасно з низькою дозою гідрохлортіазиду (наприклад, 12,5 мг на добу), антигіпертензивна відповідь чорношкірих пацієнтів наближається до відповіді пацієнтів європеїдної раси. Клінічно значущий вплив препарату на рівні сечової кислоти в сироватці крові або секретію сечової кислоти з сечею відсутній.

**Педіатрична популяція.** У 318 дітей та підлітків віком від 6 до 16 років з артеріальною гіпертензією або ризиком її розвитку (пацієнти з цукровим діабетом, пацієнти з артеріальною гіпертензією у сімейному анамнезі) вивчалось зниження артеріального тиску на фоні прийому ірбесартану протягом 3-тижневого періоду у дозах 0,5 мг/кг (низька доза), 1,5 мг/кг (середня доза) і 4,5 мг/кг (висока доза) з титруванням до цільових рівнів. По закінченню трьох тижнів лікування середнє зниження первинного показника ефективності (мінімального рівня систолічного артеріального тиску у положенні сидячи, сСАТ) від вихідного рівня становило 11,7 мм рт. ст. (в групі прийому низької дози), 9,3 мм рт. ст. (в групі прийому середньої дози), 13,2 мм рт. ст. (в групі прийому високої дози). Статистично значущих відмінностей між цими дозами не спостерігалось. Середня зміна мінімального рівня діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи (сДАТ) з поправками становила: 3,8 мм рт. ст. (в групі прийому низької дози), 3,2 мм рт. ст. (в групі прийому середньої дози), 5,6 мм рт. ст. (в групі прийому високої дози). Протягом наступного двотижневого періоду, для якого пацієнти були повторно рандомізовані для отримання або активного лікарського засобу, або плацебо, у пацієнтів, які отримували плацебо, рівні сСАТ і сДАТ збільшилися на 2,4 і 2,0 мм рт. ст., у порівнянні з +0,1 і -0,3 мм рт. ст. відповідно у пацієнтів, які отримували усі дози ірбесартану (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2-го типу з хронічним захворюванням нирок** [Результати дослідження з вивчення ірбесартану при діабетичній нефропатії (IDTN [Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial])] продемонстрували, що ірбесартан сповільнює прогресування хронічного захворювання нирок у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю і явною протеїнурією.

Дослідження IDNT було подвійним сліпим, контрольованим дослідженням з вивчення захворюваності та смертності, в якому порівнювалися Апровель, амлодипін і плацебо. У 1715 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2-го типу, протеїнурією  $\geq 900$  мг/добу та сироватковим рівнем креатиніну в діапазоні 1,0-3,0 мг/дл оцінювалися довгострокові ефекти (середній термін спостереження становив 2,6 року) препарату Апровель стосовно прогресування захворювання нирок та смертності з усіх причин. Проводилося титрування дози препарату Апровель з 75 мг до 300 мг (підтримуюча доза), амлодипіну — з 2,5 мг до 10 мг або плацебо, залежно від переносимості. Пацієнти в усіх групах лікування, як правило, отримували від 2 до 4 антигіпертензивних препаратів (наприклад, діуретики, бета-блокатори, альфа-блокатори) для досягнення попередньо визначених цільових рівнів артеріального тиску, які становили  $\leq 135/85$  мм рт. ст., або зниження систолічного артеріального тиску на 10 мм рт. ст., якщо його вихідний рівень становив  $> 160$  мм рт. ст. В групі плацебо 60% пацієнтів досягли цього цільового артеріального тиску, у той час як в групах прийому ірбесартану і амлодипіну цей показник становив відповідно 76% і 78%. Ірбесартан статистично значущо знижував відносний ризик комбінованої первинної кінцевої точки, яка включала подвоєння сироваткового рівня креатиніну, розвиток термінальної стадії захворювання нирок та випадки смерті з усіх причин. В групі прийому ірбесартану приблизно 33% пацієнтів досягли комбінованої ниркової первинної кінцевої точки у порівнянні з 39% і 41% в групах прийому плацебо і амлодипіну [відносне зниження ризику на 20% у порівнянні з плацебо ( $p = 0,024$ ) і відносне зниження ризику на 23% у порівнянні з амлодипіном ( $p = 0,006$ )]. За результатами аналізу індивідуальних складових первинної кінцевої точки не було виявлено ніякого впливу лікування досліджуваним препаратом на смертність з усіх причин, проте спостерігалися позитивна тенденція до зниження ризику розвитку термінальної стадії захворювання нирок і статистично значуще зниження ризику подвоєння сироваткового рівня креатиніну. Ефект лікування оцінювався у підгрупах пацієнтів за статтю, расовою приналежністю, віком, тривалістю діабету, вихідним артеріальним тиском, сироватковим рівнем креатиніну та швидкістю екскреції альбуміну. В підгрупах жінок та чорношкірих пацієнтів, які становили відповідно 32% і 26% від загальної популяції учасників дослідження, переваги лікування досліджуваним препаратом для ниркової функції не були виявлені, хоча довірчі інтервали їх не виключають. За вторинною кінцевою точкою, яка включала летальні і нелетальні серцево-судинні події, між трьома групами лікування у загальній популяції учасників

дослідження відмінностей не спостерігалось, хоча на фоні прийому ірбесартану у порівнянні з плацебо у жінок було відмічено збільшення частоти нелетальних інфарктів міокарду (ІМ), а у чоловіків — зниження частоти нелетальних ІМ. На фоні прийому ірбесартану у порівнянні з амлодипіном у жінок було відмічено збільшення частоти нелетальних ІМ та інсульту, у той час як у загальній популяції учасників дослідження спостерігалось зниження частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Проте не було визначено жодних належних пояснень таких результатів у жінок.

У дослідженні з вивчення ефектів ірбесартану на мікроальбумінурію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу (IRMA 2) було показано, що застосування ірбесартану в дозі 300 мг у пацієнтів з мікроальбумінурією сповільнює прогресування дисфункції нирок до явної протеїнурії.

Дослідження IRMA 2 було плацебо-контрольованим, подвійним сліпим дослідженням з вивчення захворюваності, в якому взяли участь 590 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, мікроальбумінурією (30-300 мг/добу) та нормальною функцією нирок (сироватковий рівень креатиніну  $\leq 1,5$  мг/дл у чоловіків та  $< 1,1$  мг/дл у жінок). У дослідженні вивчалися довгострокові ефекти (тривалість спостереження становила 2 роки) препарату Апровель щодо прогресування дисфункції нирок до клінічної (явної) протеїнурії (швидкість екскреції альбуміну з сечею (ШЕАС)  $> 300$  мг/добу, і збільшення ШЕАС принаймні на 30% від вихідного рівня). Попередньо визначеним цільовим рівнем артеріального тиску був  $\leq 135/85$  мм рт. ст. За потреби до схеми лікування додавалися інші антигіпертензивні препарати (крім інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II і дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів), щоб допомогти досягти цільових рівнів артеріального тиску. Хоча в усіх групах лікування були досягнуті подібні рівні артеріального тиску, в групі прийому ірбесартану в дозі 300 мг кінцевої точки, яку було визначено як розвиток явної протеїнурії, досягли менше пацієнтів (5,2 %), ніж в групі прийому плацебо (14,9 %) чи в групі прийому ірбесартану в дозі 150 мг (9,7 %), продемонструвавши відносне зниження ризику на 70% у порівнянні з плацебо ( $p = 0,0004$ ) на фоні прийому більшої дози ірбесартану. Супутнє покращення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) не спостерігалось протягом перших трьох місяців лікування. Сповільнення прогресування дисфункції нирок до клінічної протеїнурії було помітним вже через 3 місяці лікування та утримувалося протягом 2-річного періоду дослідження. Випадки регресування до нормоальбумінурії ( $< 30$  мг/добу) в групі прийому препарату Апровель 300 мг зустрічалися частіше (34 %), ніж в групі прийому плацебо (21 %).

#### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (дослідження з вивчення впливу телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом на глобальну кінцеву точку) і VA NEPHRON-D (дослідження з вивчення діабетичної нефропатії у ветеранів)) вивчалось застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II. Дослідження ONTARGET було дослідженням, яке проводилося у пацієнтів зі серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом 2-го типу із супутніми ознаками ураження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D брали участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу і діабетичною нефропатією.

Ці дослідження продемонстрували відсутність яких-небудь статистично значущих переваг комбінованої терапії цими препаратами щодо ниркових та/або серцево-судинних клінічних наслідків і смертності, у той час як було виявлено підвищення ризику розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії у порівнянні з монотерапією. Враховуючи подібні фармакодинамічні характеристики цих препаратів, ці результати також застосовні до інших інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II.

У зв'язку з цим інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (вивчення впливу аліскірену у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) було дослідженням, спланованим для оцінки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинними захворюваннями або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. В групі прийому аліскірену у порівнянні із групою прийому плацебо була відмічена кількісно більша частота випадків смерті через серцево-судинні події та інсульт, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ (гіперкаліємії, артеріальної гіпотензії і



дисфункції нирок).

#### *Фармакокінетика.*

Після перорального прийому ірбесартан добре всмоктується: дослідження з вивчення абсолютної біодоступності показали, що вона становить приблизно 60-80 %. На біодоступність ірбесартану одночасний прийом їжі не виявляє якого-небудь значущого впливу. Зв'язування ірбесартану з білками плазми становить приблизно 96 %, а зв'язування з клітинними складовими крові несуттєве. Об'єм розподілу ірбесартану становить 53-93 літри. Після перорального або внутрішньовенного застосування

<sup>14</sup>C-ірбесартану 80-85 % циркулюючої в плазмі крові радіоактивності відноситься до незміненого ірбесартану. Ірбесартан метаболізується у печінці завдяки кон'югації з глюкуронідами і окисленню. Основним циркулюючим метаболітом ірбесартану є глюкуронід (приблизно 6%). Дослідження *in vitro* показують, що ірбесартан окислюється переважно ферментом CYP2C9 цитохрому P450; ізофермент CYP3A4 бере у його метаболізмі несуттєву участь.

Ірбесартан має лінійні і дозопропорційні фармакокінетичні характеристики в рамках діапазону доз від 10 до 600 мг. Спостерігалось менш ніж дозопропорційне збільшення всмоктування препарату після перорального прийому при застосуванні доз понад 600 мг (що удвічі більше за максимальну рекомендовану дозу); механізм цього не з'ясований. Максимальні концентрації в плазмі крові досягаються через 1,5-2 години після перорального прийому препарату. Загальний та нирковий кліренс препарату становлять відповідно 157-176 і 3-3,5 мл/хв. Термінальний період напіввиведення ірбесартану становить 11-15 годин. Рівноважні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 3 днів після початку прийому препарату в режимі один раз на добу. При багатократному прийомі ірбесартану один раз на добу спостерігається обмежена кумуляція препарату в плазмі крові (< 20%). В рамках одного дослідження у пацієнтів жіночої статі з артеріальною гіпертензією спостерігалися дещо вищі рівні концентрації ірбесартану в плазмі крові у порівнянні із чоловіками. Однак відмінностей за періодом напіввиведення і кумуляцією ірбесартану у чоловіків та жінок виявлено не було. У пацієнтів жіночої статі коригування дози препарату не потребується. Значення AUC і C<sub>max</sub> ірбесартану також були дещо вищими у літніх пацієнтів (≥ 65 років), ніж у молодих пацієнтів (18-40 років). Однак термінальний період напіввиведення значущо не відрізнявся. У пацієнтів літнього віку коригування дози препарату не потребується.

Ірбесартан і його метаболіти виводяться як з жовчю, так і з сечею. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування <sup>14</sup>C-ірбесартану близько 20% радіоактивності виводилося з сечею, а решта — з калом. Менше 2% дози виводилося з сечею у формі незміненого ірбесартану.

Педіатрична популяція. Фармакокінетика ірбесартану оцінювалася у 23 дітей з артеріальною гіпертензією після однократного і багатократного (один раз на добу) прийому ірбесартану (2 мг/кг) у добовій дозі максимум до 150 мг протягом 4 тижнів. З цих 23 дітей 21 дитина могла бути оцінена для порівняння фармакокінетики з такою у дорослих пацієнтів (12 дітей віком від 12 років, 9 дітей віком від 6 до 12 років). Результати показали, що C<sub>max</sub>, AUC і рівень кліренсу препарату були порівнянними із тими, що спостерігалися у дорослих пацієнтів, які отримували 150 мг ірбесартану на добу. При багатократному прийомі препарату один раз на добу спостерігалася обмежена кумуляція ірбесартану (18 %) в плазмі крові.

Порушення функції нирок У пацієнтів з нирковою недостатністю або у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Ірбесартан не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Порушення функції печінки В пацієнтів з легким або середнім ступенем тяжкості цирозу печінки параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються.

Дослідження за участю пацієнтів з тяжкою печінковою дисфункцією не проводилися.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***Основні фізико-хімічні властивості.***

Таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг: білі або майже білі, двоопуклі, овальні таблетки, вкриті оболонкою, з гравіюванням у вигляді серця на одному боці та номером «2871» – на іншому.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 150 мг: білі або майже білі, двоопуклі, овальні таблетки, вкриті оболонкою, з гравіюванням у вигляді серця на одному боці та номером «2872» – на іншому.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 300 мг: білі або майже білі, двоопуклі, овальні таблетки, вкриті оболонкою, з гравіюванням у вигляді серця на одному боці та номером «2873» – на іншому.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C.

**Упаковка.** № 14, № 28 (14x2): по 14 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Санофі Вінтроп Індастріа, Франція /Sanofi Winthrop Industrie France.

**Місцезнаходження.** 1, ру де ля Вірж АМБАРЕ ЕТ ЛАГРАВ 33565 – КАРБОН БЛАН Седекс, Франція / 1, rue de la Vierge AMBARES ET LAGRAVE 33565 – CARBON BLANC Cedex, France.