

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. Наименование лекарственного препарата

Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 150 мг + 12.5 мг, 300 мг + 12.5 мг, 300 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Международное непатентованное наименование: Ирбесартан/Гидрохлортиазид/
Irbesartan/Hydrochlorothiazide

2. Качественный и количественный состав

Действующие вещества: ирбесартан, гидрохлортиазид.

Одна таблетка содержит:

- ирбесартана – 150 мг, гидрохлортиазида – 12.5 мг (для таблеток дозировкой 150 мг + 12.5 мг);
- ирбесартана – 300 мг, гидрохлортиазида – 12.5 мг (для таблеток дозировкой 300 мг + 12.5 мг);
- ирбесартана – 300 мг, гидрохлортиазида – 25 мг (для таблеток дозировкой 300 мг + 25 мг).

Вспомогательные вещества с известным эффектом: лактоза моногидрат.

- Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 150 мг + 12.5 мг содержит 26.65 мг лактозы.
- Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 300 мг + 12.5 мг содержит 53.30 мг лактозы.
- Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 300 мг + 25 мг содержит 53.30 мг лактозы.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

- Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 150 мг + 12.5 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью.
- Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 300 мг + 12.5 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью.
- Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 300 мг + 25 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью.

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Эта комбинация с фиксированными дозами предназначена для взрослых пациентов, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при монотерапии ирбесартаном или гидрохлортиазидом (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуется подбор дозы по отдельным компонентам (ирбесартану и гидрохлортиазиду).

В клинической практике возможен прямой переход от монотерапии к фиксированным комбинациям в следующих случаях:

- Ирбесартан + Гидрохлортиазид 150 мг + 12.5 мг можно рекомендовать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при монотерапии ирбесартаном 150 мг или гидрохлортиазидом.
- Ирбесартан + Гидрохлортиазид 300 мг + 12.5 мг можно рекомендовать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при монотерапии ирбесартаном 300 мг или препаратом Ирбесартан + Гидрохлортиазид 150 мг + 12.5 мг.
- Ирбесартан + Гидрохлортиазид 300 мг + 25 мг можно рекомендовать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при терапии препаратом Ирбесартан + Гидрохлортиазид 300 мг + 12.5 мг.

Не рекомендуется назначать препарат в дозах, превышающих 300 мг ирбесартана и 25 мг гидрохлортиазид в сутки.

При необходимости Ирбесартан + Гидрохлортиазид можно применять с другими антигипертензивными лекарственными препаратами (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Из-за наличия в составе гидрохлортиазид препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). У таких пациентов предпочтительно использовать петлевые диуретики. У пациентов с нарушением функции почек, у которых клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тиазиды следует применять с осторожностью, коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид не рекомендуется применять у детей и подростков, так как его безопасность и эффективность в этом возрасте не установлены.

Способ применения

Препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид рекомендуется принимать внутрь 1 раз в день независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к ирбесартану, гидрохлортиазиду (или другим производным сульфонамидов (гидрохлортиазид – производное сульфонамида)) или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия;
- тяжелое нарушение функции печени, билиарный цирроз, холестааз;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1.73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гипотензия (у пациентов с низким объемом циркулирующей крови)

При комбинированном приеме ирбесартана и гидрохлортиазида редко наблюдалась симптоматическая гипотензия у пациентов с артериальной гипертензией без других факторов риска снижения артериального давления. Симптоматическая гипотензия может возникнуть у пациентов с низким объемом циркулирующей крови и/или низким уровнем натрия, вызванными интенсивной терапией диуретиками, ограничением потребления соли с пищей, диареей или рвотой. Такие состояния следует устранить до начала лечения препаратом Ирбесартан + Гидрохлортиазид.

Стеноз почечной артерии (реноваскулярная гипертензия)

Существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной функционирующей почки, которые принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Хотя развитие таких состояний не было зарегистрировано для комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид, следует быть настороженным в отношении возможности развития этого эффекта.

Почечная недостаточность и трансплантация почек

При применении препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. Данные о применении комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид у пациентов с недавно проведенной трансплантацией почки отсутствуют. Препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид не следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. раздел 4.3). У пациентов с нарушением функции почек может возникнуть азотемия, связанная с приемом тиазидных диуретиков. У пациентов с нарушением функции почек, у которых кли-

ренс креатинина ≥ 30 мл/мин, коррекция дозы не требуется. Однако у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, но < 60 мл/мин) комбинацию с фиксированными дозами ирбесартана и гидрохлортиазида следует назначать с осторожностью.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). В отдельных случаях, когда совместное применение ингибиторов АПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Ингибиторы АПФ и БРА II не следует одновременно применять у пациентов с диабетической нефропатией.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку небольшие изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы. Клинический опыт применения комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, следует соблюдать особую осторожность у пациентов со стенозом аортального или митрального клапана, обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный альдостеронизм

Пациенты с первичным альдостеронизмом, как правило, не отвечают на терапию антигипертензивными препаратами, действующими путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому применение препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид у таких пациентов не рекомендуется.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидными диуретиками может привести к нарушению толерантности к глюкозе. На фоне терапии тиазидами может проявиться латентный сахарный диабет. Ирбесартан может вызывать гипогликемию, особенно у больных сахарным диабетом. У пациентов, получающих инсулин или противодиабетические препараты, следует рассмотреть вопрос о соответствующем мониторинге уровня глюкозы в крови; при наличии показаний может потребоваться коррекция дозы инсулина или противодиабетических препаратов (см. раздел 4.5).

Сообщалось, что при терапии тиазидными диуретиками отмечалось повышение уровня холестерина и триглицеридов, однако при дозе гидрохлортиазида были минимальными или отсутствовали.

У некоторых пациентов, получающих терапию тиазидными диуретиками, может развиваться гиперурикемия или обострение подагры.

Нарушение электролитного баланса

У пациентов, принимающих препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид, как и у всех пациентов, получающих диуретики, следует периодически контролировать уровень электролитов.

Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Признаками нарушения водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, мышечные боли или судороги, мышечная слабость, гипотония, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота.

Хотя при применении тиазидных диуретиков может наблюдаться гипокалиемия, одновременный прием ирбесартана может уменьшить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Риск развития гипокалиемии наиболее высокий у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, у пациентов, получающих с пищей недостаточное количество электролитов, и у пациентов, одновременно принимающих кортикостероиды или адренокортикотропные гормоны (АКТГ).

Наоборот, из-за наличия в составе препарата ирбесартана может развиваться гиперкалиемия, особенно при наличии у пациентов почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности, а также при сахарном диабете. Рекомендуется проводить адекватный мониторинг уровня калия в сыворотке у пациентов из группы риска. Одновременно с препаратом Ирбесартан + Гидрохлортиазид следует с осторожностью применять калийсберегающие диуретики, добавки калия или калийсодержащие заменители соли (см. раздел 4.5).

Нет доказательств того, что ирбесартан может уменьшать или предотвращать гипонатриемия, вызванную диуретиками. Дефицит хлоридов обычно носит легкий характер и не требует лечения.

Тиазиды могут снижать экскрецию кальция с мочой и вызывать незначительное временное повышение уровня кальция в сыворотке у пациентов без нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Перед проведением тестов на функцию паращитовидной железы прием тиазидов следует прекратить.

Было показано, что тиазиды увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к развитию гипомагниемии.

Литий

Одновременное применение препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Тест на наличие допинга

Гидрохлортиазид, содержащийся в препарате Ирбесартан + Гидрохлортиазид, может дать положительный результат в тесте на наличие допинга.

Общие указания

У пациентов, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или сопутствующими заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), лечение ингибиторами АПФ или БРА II, влияющими на эту систему, было связано с развитием острой гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, с острой почечной недостаточностью (см. раздел 4.5). Как и при применении любого антигипертензивного препарата, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемическим сердечно-сосудистым заболеванием может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Реакции гиперчувствительности на гидрохлортиазид могут возникать у пациентов с или без аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе, но более вероятны у пациентов с такими заболеваниями в анамнезе.

Сообщалось, что при применении тиазидных диуретиков наблюдались случаи обострения или увеличение степени активности системной красной волчанки.

Сообщалось о случаях фоточувствительности при применении тиазидных диуретиков (см. раздел 4.8). Если во время лечения возникает такая реакция, рекомендуется прекратить терапию. В случае необходимости повторного назначения диуретиков, рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнца или искусственного УФ-А излучения.

Беременность

БРА II не следует принимать во время беременности. Если продолжение терапии БРА II не считается абсолютно необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные антигипертензивные препараты с установленным профилем безопасности для применения во время беременности. При выявлении беременности лечение препаратами БРА II следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Хотя гидрохлортиазид является сульфонамидом, до сих пор сообщалось только об отдельных случаях развития острой закрытоугольной глаукомы при применении гидрохлортиазида. Симптомы включают потерю остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

При проявлении симптомов необходимо как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид содержит лактозу, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Немеланомный рак кожи

В 2 эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Реестра национального онкологического общества Дании, отмечался повышенный риск развития немеланомного рака кожи (базально-клеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) при увеличении кумулятивной дозы воздействия гидрохлортиазида.

В качестве возможного механизма развития немеланомного рака кожи может выступать фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида.

Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно проверять состояние кожи на наличие появления поражений и незамедлительно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Пациентам следует рекомендовать возможные профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия использовать адекватную защиту, чтобы свести к минимуму риск развития рака кожи. Подозрительные кожные поражения следует немедленно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптатов. У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе следует оценить необходимость применения гидрохлортиазида (см. также раздел 4.8).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие антигипертензивные препараты

Антигипертензивный эффект препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид может усиливаться при одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами. Комбинация ирбесартан + гидрохлортиазид (в дозах до 300 мг ирбесартана / 25 мг гидрохлортиазида) безопасно применялись с другими антигипертензивными препаратами, включая блокаторы кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может привести к уменьшению объема циркулирующей крови и риску развития гипотензии в начале лечения ирбесартаном с тиазидными диуретиками или без них, если предварительно не будет скорректировано уменьшение объема циркулирующей крови (см. раздел 4.4).

Ингибиторы АПФ и препараты, содержащие алискирен

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена связана с более высокой частотой развития нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией препаратом, действующим на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий

Сообщалось о случаях увеличения концентрации и токсичности лития при одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ. При применении ирбесартана подобные эффекты наблюдались очень редко. Следует учитывать, что тиазиды уменьшают почечный клиренс лития, поэтому риск токсичности лития при применении препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид может повышаться. Таким образом, одновременное применение препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если прием такой комбинации необходим, рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

Лекарственные препараты, влияющие на уровень калия

Хотя при применении тиазидных диуретиков может наблюдаться гипокалиемия, одновременный прием ирбесартана может уменьшить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Следует учитывать, что влияние гидрохлортиазида на уровень калия в сыворотке может усиливаться другими лекарственными препаратами, вызывающими потерю калия и гипокалиемию (например, другие диуретики, которые выводят калий, слабительные препараты, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натрия).

И наоборот, на основании опыта применения других лекарственных препаратов, ингибирующих активность ренин-ангиотензивной системы, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок, заменителей соли, содержащих калий, или лекарственных препаратов, которые могут повышать уровень калия (например, гепарин натрия) может привести к повышению уровня калия в сыворотке. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови у пациентов из группы риска (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, вызывающие изменение уровня калия в сыворотке

При одновременном применении препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид с препаратами, вызывающими изменение уровня калия в сыворотке (например, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты) рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении БРА II с НПВП (например, селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой в дозе >3 г/сут, неселективными НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Как и в случае с ингибиторами АПФ, одновременное применение БРА II и НПВП может привести к повышенному риску развития нарушений функции почек, включая острую почечную недостаточность, и повышению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны принимать достаточное количество жидкости, следует проводить мониторинг функции почек после начала комбинированной терапии, а также периодически осуществлять его в дальнейшем.

Репаглинид

Ирбесартан может ингибировать OATP1B1. В клиническом исследовании сообщалось, что ирбесартан увеличивал значение C_{max} и AUC репаглинида (субстрата OATP1B1) в 1.8 и 1.3 раза соответственно при приеме за 1 час до репаглинида. В другом исследовании не

сообщалось о значимом фармакокинетическом взаимодействии при одновременном применении этих двух препаратов. Поэтому может потребоваться коррекция дозы реланида (см. раздел 4.4).

Дополнительная информация о взаимодействиях ирбесартана

В клинических исследованиях гидрохлортиазид не влиял на фармакокинетику ирбесартана. Ирбесартан в основном метаболизируется СYP2C9 и частично метаболизируется путем глюкуронирования. Не наблюдалось значительных фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ирбесартана с варфарином, который также метаболизируется СYP2C9. Влияние индукторов СYP2C9, таких как рифампицин, на фармакокинетику ирбесартана не изучалось. Фармакокинетика дигоксина не изменялась при одновременном применении с ирбесартаном.

Дополнительная информация о взаимодействиях гидрохлортиазида

При одновременном применении следующие лекарственные препараты и вещества могут взаимодействовать с тиазидными диуретиками:

Алкоголь

Возможно усиление ортостатической гипотензии.

Противодиабетические лекарственные препараты (пероральные препараты и инсулины)

Может потребоваться коррекция дозы противодиабетического лекарственного препарата (см. раздел 4.4).

Колестирамин и колестипольные смолы

Абсорбция гидрохлортиазида ухудшается в присутствии анионных обменных смол. Препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид следует принимать по крайней мере за 1 час до или через 4 часа после приема этих препаратов.

Кортикостероиды, АКГГ

Может дополнительно снижаться уровень электролитов, особенно калия.

Сердечные гликозиды

Индуцированная тиазидами гипокалиемия или гипомагниемия может способствовать развитию аритмий сердца, вызванной наперстянкой (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты

Прием НПВП у некоторых пациентов может снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты тиазидных диуретиков.

Вазопрессорные амины (например, норадреналин)

Эффект вазопрессорных аминов может снижаться, но не настолько, чтобы исключить их применение.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Гидрохлортиазид может усиливать эффект недеполяризующих миорелаксантов.

Лекарственные препараты для лечения подагры

В связи с тем, что гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, может потребоваться коррекция дозы препаратов для лечения подагры. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков может увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Соли кальция

Тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в сыворотке из-за снижения его экскреции. Если необходимо применение добавок кальция или кальцийсберегающих лекарственных препаратов (например, витамина D), следует контролировать уровень кальция в сыворотке и соответствующим образом корректировать дозу кальция.

Карбамазепин

Одновременное применение гидрохлортиазида и карбамазепина связано с риском развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении следует контролировать уровень электролитов. Если возможно, следует использовать другие классы диуретиков.

Другие взаимодействия

Тиазиды могут усиливать гипергликемический эффект бета-адреноблокаторов и диазоксиды. Антихолинергические препараты (например, атропин, бепериден) могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Тиазиды могут увеличить риск развития нежелательных реакций, вызванных амантадином. Тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических лекарственных препаратов (например, циклофосфида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивное действие.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II)

Применение БРА II не рекомендуется в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение БРА II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности недостаточны; однако нельзя исключать небольшое увеличение риска. Хотя данные контролируемых эпидемиологических исследований о риске применения БРА II отсутствуют, для этого класса препаратов могут существовать аналогичные риски. Если продолжение терапии БРА II не считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные антигипертензивные препараты с установленным профилем безопасности для применения во время беременности. При

установлении беременности лечение препаратами БРА II следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что терапия препаратами БРА II во втором и третьем триместрах беременности у человека оказывает токсическое действие на плод (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка окостенения черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия), см. раздел 5.3.

Если БРА II принимались во втором триместре беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

Младенцы, матери которых принимали БРА II, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида при беременности, особенно в первом триместре, ограничен. Исследования на животных недостаточны. Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Основываясь на фармакологическом механизме действия гидрохлортиазида, его применение во втором и третьем триместре может нарушить фетоплацентарную перфузию и оказать токсическое действие на плод и новорожденного, что может проявляться в виде желтухи, нарушений электролитного баланса и тромбоцитопении.

Гидрохлортиазид не следует применять при отеках у беременных, гестационной гипертензии или преэклампсии из-за риска снижения объема плазмы и развития гипоперфузии плаценты, без благоприятного влияния на течение заболевания.

Гидрохлортиазид не следует применять при эссенциальной артериальной гипертензии у беременных, за исключением редких случаев, когда нельзя использовать другое лечение.

Поскольку препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид содержит гидрохлортиазид, его не рекомендуется применять в первом триместре беременности. Переход на подходящее альтернативное лечение следует проводить до наступления планируемой беременности.

Грудное вскармливание

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II)

Поскольку информация о применении комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид во время грудного вскармливания отсутствует, препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид в этот период принимать не рекомендуется. Следует использовать альтернативные методы лечения с более надежным профилем безопасности для применения во время грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Неизвестно, выделяется ли ирбесартан и его метаболиты с грудным молоком.

Имеющиеся фармакодинамические / токсикологические данные у крыс показали, что ирбесартан и его метаболиты выделяются с грудным молоком (см. раздел 5.3).

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут подавлять выработку молока. Применение препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид в период грудного вскармливания

не рекомендуется. Если препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид используется во время грудного вскармливания, следует использовать как можно более низкие дозы.

Фертильность

Ирбесартан не оказывал влияния на фертильность у крыс и их потомства при применении в дозах, вызывающих первые признаки родительской токсичности (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исходя из фармакодинамических свойств, препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид вряд ли влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. При вождении автотранспорта или работе с механизмами следует учитывать, что иногда при лечении артериальной гипертензии могут возникать головокружение или усталость.

4.8. Нежелательные реакции

Комбинация ирбесартан + гидрохлортиазид

Из 898 пациентов с артериальной гипертензией, получавших в плацебо-контролируемых исследованиях комбинацию ирбесартан + гидрохлортиазид в различных дозах (в диапазоне от 37.5 мг/6.25 мг до 300 мг/25 мг), у 29.5% пациентов наблюдались нежелательные реакции. Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение (5.6%), утомляемость (4.9%), тошнота / рвота (1.8%) и нарушение мочеиспускания (1.4%). Кроме того, в исследованиях также часто наблюдалось увеличение азота мочевины крови (2.3%), уровня креатинкиназы (1.7%) и креатинина (1.1%).

Ниже приведены нежелательные реакции, которые регистрировались в виде спонтанных сообщений и в плацебо-контролируемых исследованиях.

Нежелательные реакции классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек, сыпь, крапивница.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение;

Нечасто: головокружение при принятии вертикального положения тела;

Частота неизвестна: головная боль.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: обморок, артериальная гипотензия, тахикардия, отеки.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота / рвота;

Нечасто: диарея;

Частота неизвестна: диспепсия, дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: желтуха;

Частота неизвестна: гепатит, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: отек конечностей;

Частота неизвестна: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение мочеиспускания;

Частота неизвестна: нарушение функции почек, включая отдельные случаи почечной недостаточности у пациентов из группы риска (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: сексуальная дисфункция, изменения либидо.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: слабость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: увеличение азота мочевины крови, уровня креатинина и креатинкиназы;

Нечасто: снижение уровня калия и натрия в сыворотке крови.

Дополнительная информация об отдельных компонентах

Потенциальными нежелательными реакциями при применении препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид в дополнение к перечисленным выше могут быть другие нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении одного из компонентов препарата.

Ниже приведены нежелательные реакции, которые регистрировались при применении одного из компонентов препарата Ирбесартан + Гидрохлортиазид.

Нежелательные реакции, которые регистрировались при применении только ирбесартана

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: гипогликемия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: боль в грудной клетке.

Нежелательные реакции, которые регистрировались при применении только гидрохлортиазида

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак).

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдалась кумулятивная дозозависимая связь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи (см. также разделы 4.4 и 5.1).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: апластическая анемия, угнетение функции костного мозга, нейтропения / агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Психические нарушения

Частота неизвестна: депрессия, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головокружение, парестезия, беспокойство.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: кратковременное ухудшение зрения, ксантопсия, острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: аритмии сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: постуральная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легких).

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: панкреатит, анорексия, диарея, запор, раздражение желудка, сиалоденит, потеря аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, некротический ангиит (васкулит, кожный васкулит), кожные реакции, напоминающие красную волчанку, реактивация кожной красной волчанки, реакции фоточувствительности, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: слабость, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, нарушение функции почек.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: повышение температуры.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: электролитные нарушения (включая гипокалиемию и гипонатриемию, см. раздел 4.4), гиперурикемия, глюкозурия, гипергликемия, повышение уровня холестерина и триглицеридов.

Дозозависимые нежелательные реакции (особенно нарушения электролитного баланса) при приеме гидрохлортиазида могут усиливаться при титровании дозы препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых 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.

Республика Беларусь

220037, г. Минск. Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29
Эл. почта: rcpl@rceth.by. rceth@rceth.by
<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Какой-либо специальной информация по лечению передозировки комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид нет. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением, необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Лечение зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и тяжести симптомов. При передозировке рекомендуется вызвать рвоту и/или провести промывание желудка, может быть полезен активированный уголь. Следует часто контролировать уровень электролитов и креатинина в крови. При возникновении артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину, быстро провести инфузию солевых растворов.

Ожидается, что наиболее вероятными проявлениями передозировки ирбесартана будет артериальная гипотензия и тахикардия; также может возникнуть брадикардия.

Передозировка гидрохлортиазидом связана с выведением электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и обезвоживанием вследствие избыточного диуреза. Наиболее распространенными признаками и симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечным спазмам и/или способствовать развитию нарушений ритма, связанных с одновременным применением сердечных гликозидов или некоторых антиаритмических лекарственных препаратов.

Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа. Степень выведения гидрохлортиазида с помощью гемодиализа не установлена.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антагонист рецепторов ангиотензина II в комбинации с диуретиком.

Код АТХ: C09DA04.

Механизм действия

Препарат Ирбесартан + Гидрохлортиазид представляет собой комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана и тиазидного диуретика гидрохлортиазида. Комбинация этих веществ оказывает аддитивное антигипертензивное действие, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждый компонент по отдельности.

Ирбесартан является мощным селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (подтип AT1). Ирбесартан не требует метаболической активации для приобретения фармакологической активности. Ожидается, что он будет блокировать все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, опосредованные рецептором AT1, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. Селективная блокада рецепторов ангиотензина II (AT1) приводит к повышению уровня ренина и ангиотензина II в плазме, а также к снижению концентрации альдостерона в плазме.

У пациентов без риска электролитного дисбаланса монотерапия ирбесартаном в рекомендуемых дозах не оказывает существенного влияния на уровень калия в сыворотке (см. разделы 4.4 и 4.5). Ирбесартан не ингибирует АПФ (кининаза II, фермент, который вырабатывает ангиотензин II, а также расщепляет брадикинин до неактивных метаболитов).

Гидрохлортиазид представляет собой тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков до конца не известен. Тиазидные диуретики воздействуют на канальцевые механизмы реабсорбции электролитов в почках, увеличивая экскрецию натрия и хлоридов примерно в эквивалентных количествах. Диуретическое действие гидрохлортиазида вызывает снижение объема плазмы, повышение активности ренина в плазме, увеличение секреции альдостерона с последующим увеличением потери калия и бикарбонатов с мочой и снижением уровня калия в сыворотке.

Одновременный прием антагониста рецепторов ангиотензина II способствует уменьшению потерь калия, связанных с действием тиазидных диуретиков (предположительно за счет блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

При приеме гидрохлортиазида внутрь диуретический эффект наступал в течение первых 2 ч, диурез достигал максимума примерно через 4 ч и сохранялся около 6-12 ч.

Комбинация ирбесартан + гидрохлортиазид при ее приеме в терапевтическом диапазоне доз вызывает дозозависимое аддитивное снижение артериального давления. У пациентов, у которых на фоне монотерапии ирбесартаном в дозе 300 мг 1 раз в сутки не наблюдалось достаточного снижения АД, добавление гидрохлортиазида в дозе 12.5 мг приводило к дополнительному снижению диастолического АД через 24 ч после приема лекарственных препаратов на 6.1 мм рт.ст. (по сравнению с добавлением плацебо). При применении комбинации 300 мг ирбесартана и 12.5 мг гидрохлортиазида наблюдалось общее снижение систолического АД / диастолического АД на 13.6/11.5 мм рт.ст. (по сравнению с приемом плацебо).

Ограниченные клинические данные (7 из 22 пациентов) свидетельствуют о том, что у пациентов, у которых при применении комбинации 300 мг/12.5 мг не наблюдалось достаточного снижения АД, увеличение дозы до 300 мг/25 мг приводило к снижению систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) (на 13.3 и 8.3 мм рт.ст. соответственно).

Однократный прием комбинации ирбесартана в дозе 150 мг и гидрохлортиазида в дозе 12.5 мг у пациентов с артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести приводил к среднему снижению САД / ДАД через 24 ч после приема на 12.9/6.9 мм рт.ст. (по сравнению с приемом плацебо). Максимальный антигипертензивный эффект развивался через 3-6 ч.

При оценке с помощью суточного мониторирования АД комбинация ирбесартана в дозе 150 мг и гидрохлортиазида в дозе 12.5 мг 1 раз в сутки вызывала стойкое снижение АД в течение 24 ч (среднее снижение САД / ДАД составляло 15.8/10.0 мм рт.ст., по сравнению с плацебо).

При амбулаторном наблюдении при приеме комбинации ирбесартана в дозе 150 мг и гидрохлортиазида в дозе 12.5 мг значение показателя Т/Р (отношение АД, измеренного через 24 ч после приема препарата, к АД во время максимального действия препарата) составило 100%. Во время визитов к врачу значение показателя Т/Р для комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид 150 мг/12.5 мг и 300 мг/12.5 мг составило 68% и 76%, соответ-

ственно. Наблюдался 24-часовой эффект без чрезмерного снижения АД во время максимального действия препарата, что согласуется с безопасным и эффективным снижением АД при дозировании 1 раз в сутки.

У пациентов с недостаточным снижением АД на фоне монотерапии гидрохлортиазидом в дозе 25 мг добавление ирбесартана приводило к дополнительному снижению среднего САД/ДАД на 11.1/7.2 мм рт.ст. (по сравнению с плацебо).

Антигипертензивный эффект ирбесартана в комбинации с гидрохлортиазидом проявляется уже после приема его первой дозы и становится значимым в течение 1-2 недель приема, максимальный антигипертензивный эффект достигается к 6-8 неделе лечения. В долгосрочных клинических исследованиях наблюдалось сохранение антигипертензивного эффекта комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид в течение более одного года. Синдрома отмены при применении ирбесартана и гидрохлортиазида не наблюдалось.

Влияние комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид на заболеваемость и смертность не изучалось. Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлортиазидом снижает риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости.

Эффективность комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид не зависит от возраста или пола. Как и в случае с другими лекарственными препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему, ирбесартан менее эффективен в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас.

При одновременном применении ирбесартана с гидрохлортиазидом в низкой дозе (например, 12.5 мг в сутки) антигипертензивный ответ у пациентов негроидной расы сходен с эффектом у пациентов других рас.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид в качестве начальной терапии тяжелой артериальной гипертензии (определяемой как САД ≥ 110 мм рт.ст.) оценивали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании с параллельными группами с активным контролем. В общей сложности 697 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид 150 мг/12.5 мг или ирбесартана 150 мг, через неделю после начала приема доза увеличивалась до 300 мг/25 мг для комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид или 300 мг для ирбесартана соответственно.

В исследовании мужчины составили 58%. Средний возраст пациентов составил 52.5 года, 13% были в возрасте ≥ 65 лет, 2% были в возрасте ≥ 75 лет. У 12% пациентов наблюдался сахарный диабет, у 34% – гиперлипидемия, наиболее частым сердечно-сосудистым заболеванием была стабильная стенокардия (у 3.5% участников).

Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы сравнить долю пациентов, у которых на 5 неделе лечения наблюдалось контролируемое САД (< 90 мм рт.ст.). У 47.2% пациентов, принимавших комбинацию ирбесартан + гидрохлортиазид, отмечалось минимальное значение САД < 90 мм рт.ст. по сравнению с 33.2% пациентов, принимавших ирбесартан ($p=0.0005$). Среднее значение исходного АД составляло 172/113 мм рт.ст. в каждой группе лечения, снижение САД/САД через 5 недель составило 30.8/24.0 мм рт.ст. и 21.1/19.3 мм рт.ст. для комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид и ирбесартана соответственно ($p<0.0001$).

Типы и частота нежелательных явлений, о которых сообщалось у пациентов, получавших комбинированное лечение, были аналогичны профилю нежелательных явлений у пациентов, получавших монотерапию. В течение 8-недельного периода лечения ни в одной из групп лечения не были зарегистрированы случаи обморока. В группах комбинированной терапии и монотерапии ирбесартаном было зарегистрировано развитие артериальной гипотензии у 0.6% и 0% пациентов и головокружения у 2.8% и 3.1% пациентов, соответственно.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET и VA NEPHRON-D) изучалось использование комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II. ONTARGET – это исследование, проведенное с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, или сахарным диабетом 2 типа с признаками поражения органов-мишеней, в котором пациенты получали монотерапию телмисартаном или в комбинации с рамиприлом. VA NEPHRON-D – исследование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значительного положительного влияния на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, при этом наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства препаратов, эти результаты также относятся к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II. Поэтому у пациентов с диабетической нефропатией не следует применять одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Исследование ALTITUDE проводилось с целью определения преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска развития неблагоприятных исходов. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и частота развития инсульта были больше в группе алискирена, чем в группе плацебо, а нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Немеланомный рак кожи

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдалась связь между кумулятивной дозой гидрохлортиазида и риском развития немеланомного рака кожи. Одно исследование включало 71 533 случая базально-клеточной карциномы (БКК) и 8 629 случаев плоскоклеточной карциномы (ПКК), которым были сопоставлены контрольные популяции, включающие 1 430 833 и 172 462 человек, соответственно. Скорректированное отношение шансов (ОШ) при использовании больших доз гидрохлортиазида (кумулятивно $\geq 50\,000$ мг) составило 1.29 (95% ДИ: 1.23-1.35) для случаев БКК и 3.98 (95% ДИ: 3.68-4.31) для ПКК. Четкая кумулятивная зависимость доза-ответ наблюдалась как для БКК, так и для ПКК.

Другое исследование показало возможную связь между возникновением рака губы и приемом гидрохлортиазида: 633 случая рака губы были сопоставлены с контрольной популяцией, включающей 63 067 человек. Была продемонстрирована кумулятивная зависимость доза-ответ при скорректированном ОШ 2.1 (95% ДИ: 1.7-2.6), увеличивающемся до 3.9 (3.0-4.9) для высоких доз (~25 000 мг) и ОШ 7.7 (5.7-10.5) для самых высоких кумулятивных доз (~100 000 мг) (см. также раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Одновременное применение гидрохлортиазида и ирбесартана не влияет на фармакокинетику обоих лекарственных препаратов.

Абсорбция

Ирбесартан и гидрохлортиазид являются активными веществами при приеме внутрь и не требуют биотрансформации для превращения в активную форму. После приема внутрь комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид абсолютная биодоступность ирбесартана составляет 60-80%, гидрохлортиазида – 50-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность активных веществ лекарственного препарата. После приема внутрь максимальные концентрации в сыворотке крови (C_{max}) достигаются через 1.5-2 часа для ирбесартана и через 1-2.5 часа для гидрохлортиазида.

Распределение

Связывание ирбесартана с белками плазмы составляет примерно 96%, связывание с клеточными компонентами крови является незначительным. Объем распределения ирбесартана составляет 53-93 л. Связывание гидрохлортиазида с белками плазмы крови составляет 68%, его кажущийся объем распределения – 0.83-1.14 л/кг.

Линейность / нелинейность

Фармакокинетика ирбесартана линейна и пропорциональна в диапазоне доз от 10 до 600 мг. При приеме внутрь доз свыше 600 мг наблюдалось уменьшение пропорциональности увеличения абсорбции; механизм этого неизвестен. Общий и почечный клиренс составляют 157-176 и 3.0-3.5 мл/мин, соответственно. Конечный период полувыведения ирбесартана составляет 11-15 часов. После начала режима дозирования 1 раз в сутки равновесная концентрация в плазме достигалась в течение 3 дней. При многократном приеме 1 раз в сутки наблюдается ограниченное (<20%) накопление ирбесартана в плазме.

В одном исследовании у женщин с артериальной гипертензией наблюдались несколько более высокие концентрации ирбесартана в плазме крови. Однако различий в периоде полувыведения и накопления ирбесартана не наблюдалось. У женщин коррекция дозы не требуется. У лиц пожилого возраста (>65 лет) наблюдались более высокие значения AUC и C_{max} ирбесартана, чем у лиц молодого возраста (18-40 лет). Однако конечный период полувыведения существенно не изменился. У пожилых людей коррекция дозы не требуется. Средний период полувыведения гидрохлортиазида из плазмы колеблется от 5 до 15 часов.

Метаболизм

После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}C -ирбесартана, циркулирующей в плазме крови, приходится на неизменный ирбесартан. Ирбесартан метаболизируется в печени путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Основным циркулирующим метаболитом является глюкуронид ирбесартана (примерно 6%). Исследования *in vitro* показывают, что ирбесартан в основном окисляется ферментом цитохрома P450 CYP2C9; изофермент CYP3A4 оказывает незначительное влияние.

Элиминация

Ирбесартан и его метаболиты выводятся через кишечник (с желчью) и почки. После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}C -ирбесартана около 20% радиоактивности обнаруживается в моче, а остальная часть – в кале. Менее 2% дозы выводится с мочой в виде неизменного ирбесартана. Гидрохлортиазид не метаболизируется и быстро выводится почками. Не менее 61% пероральной дозы выводится в неизменном виде в течение 24 часов. Гидрохлортиазид проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. Гидрохлортиазид не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе показатели фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа. Сообщалось, что у пациентов с клиренсом креатинина <20 мл/мин период полувыведения гидрохлортиазида увеличивался до 21 часа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом легкой и средней степени тяжести показатели фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются. Исследования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Ирбесартан + гидрохлортиазид

В исследованиях продолжительностью до 6 месяцев оценивали потенциальную токсичность комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид на крысах и макаках после перорального применения. Данных, свидетельствующих о риске токсического действия препарата при терапевтическом применении у людей, обнаружено не было.

Ниже описаны изменения, наблюдаемые у крыс и макак, получавших комбинацию ирбесартан + гидрохлортиазид в дозах 10/10 и 90/90 мг/кг/сут, которые также наблюдались при применении одного из двух лекарственных препаратов и/или были вторичными по отношению к снижению артериального давления (значимых токсикологических взаимодействий не наблюдалось):

- нарушение функции почек, характеризующиеся незначительным повышением уровня мочевины и креатинина в сыворотке, гиперплазией / гипертрофией юкстагломерулярного аппарата, которые являются результатом прямого влияния ирбесартана на ренин-ангиотензиновую систему;

- незначительное снижение эритроцитарных показателей (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит);
- изменение цвета, язвы и очаговый некроз слизистой оболочки желудка наблюдались у нескольких крыс в ходе 6-месячного исследования токсичности при введении ирбесартана в дозе 90 мг/кг/сут, гидрохлортиазид в дозе 90 мг/кг/сут и комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид в дозе 10/10 мг/кг/сут. Эти изменения не наблюдались у макак;
- снижение уровня калия в сыворотке из-за действия гидрохлортиазид, которое частично предотвращалось при введении гидрохлортиазид в комбинации с ирбесартаном.

Большинство вышеупомянутых эффектов, по-видимому, связано с фармакологической активностью ирбесартана (блокирует ангиотензин-II-индуцированное ингибирование высвобождения ренина, стимулирует ренин-продуцирующие клетки), а также с ингибиторами АПФ. Эти эффекты не являются ограничением к применению терапевтических доз комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид у человека.

У крыс, получавших комбинацию ирбесартан + гидрохлортиазид в дозах, токсичных для материнского организма, тератогенных эффектов не наблюдалось. Влияние комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид на фертильность в исследованиях на животных не оценивалось, так как не было получено свидетельств неблагоприятного воздействия на фертильность у животных или человека при отдельном применении только ирбесартана или гидрохлортиазид. Однако монотерапия другим антагонистом ангиотензина II влияла на фертильность в исследованиях на животных. Эти результаты также наблюдались при применении более низких доз этого другого антагониста ангиотензина II в сочетании с гидрохлортиазидом.

Не было выявлено признаков мутагенности или кластогенности комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид. Канцерогенный потенциал комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид в исследованиях на животных не оценивался.

Ирбесартан

Не было выявлено признаков аномальной системной токсичности или токсичности органов-мишеней при применении ирбесартана в клинически значимых дозах. В доклинических исследованиях безопасности высокие дозы ирбесартана (≥ 250 мг/кг/сут у крыс и ≥ 100 мг/кг/сут у макак) вызывали снижение эритроцитарных показателей (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит). При применении у крыс и макак в очень высоких дозах (≥ 500 мг/кг/сут) ирбесартан вызывал дегенеративные изменения в почках (такие как интерстициальный нефрит, расширение почечных канальцев, базофилия эпителия почечных канальцев, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови). Эти изменения считаются следствием гипотензивного действия лекарственного препарата, приводящего к снижению почечной перфузии.

Кроме того, ирбесартан индуцировал гиперплазию / гипертрофию юкстагломерулярных клеток (у крыс при дозе ≥ 90 мг/кг/сут, у макак при дозе ≥ 10 мг/кг/сут). Считалось, что все эти изменения обусловлены фармакологическим действием ирбесартана. При применении ирбесартана в терапевтических дозах у человека гиперплазия / гипертрофия юкстагломерулярных клеток почек, по-видимому, не значима.

Доказательств мутагенности, кластогенности или канцерогенности ирбесартана получено не было.

Нарушение фертильности и репродуктивной функции не отмечалось в исследованиях на самцах и самках крыс даже при пероральном применении ирбесартана в дозе, которая оказывала токсическое воздействие на организм родителей (50-650 мг/кг/сутки), включая гибель животных при применении самой высокой дозы. Значимого влияния на количество желтых тел, имплантаций или живых плодов не наблюдалось. Ирбесартан не влиял на выживаемость, развитие или репродуктивную способность потомства. Исследования на животных показывают, что меченный радиоактивным изотопом ирбесартан обнаруживается у плодов крыс и кроликов. Ирбесартан выделяется с молоком кормящих крыс.

В исследованиях на животных с применением ирбесартана были выявлены временные токсические эффекты (увеличение кавитации почечно-лоханочной системы, гидроуретер или отек подкожной клетчатки) у плодов крыс, которые исчезали после рождения. У кроликов отмечались выкидыши или ранняя резорбция при дозах, вызывающих значительную токсичность у матери, включая гибель животных. Тератогенного эффекта у крыс и кроликов не наблюдалось.

Гидрохлортиазид

Хотя в исследованиях на некоторых экспериментальных моделях были обнаружены противоречивые данные о наличии генотоксического или канцерогенного эффекта, обширный опыт применения гидрохлортиазида у человека не выявил связи между его применением и увеличением частоты возникновения новообразований.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 150 мг + 12.5 мг/ Ирбесартан+Гидрохлортиазид, 300 мг + 12.5 мг: лактоза моногидрат, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, крахмал кукурузный частично прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный, полисорбат 80, целлюлоза микрокристаллическая, Пленкообразователь (белый) (в т.ч. гипромеллоза, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль), лактоза моногидрат, титана диоксид E171).

Ирбесартан + Гидрохлортиазид, 300 мг + 25 мг: лактоза моногидрат, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, крахмал кукурузный частично прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный, полисорбат 80, целлюлоза микрокристаллическая, Пленкообразователь (розовый) (в т.ч. гипромеллоза, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль), лактоза моногидрат, титана диоксид E171, железа оксид красный E172, железа оксид желтый E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№ 10х3).

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

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

тел / факс: +375 (177) 735612, 744280

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

тел / факс: +375 (177) 735612, 744280

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)

26.07.2023

10. Дата пересмотра текста

Апрель 2024