

**ИНСТРУКЦИЯ**  
(информация для специалиста)  
по медицинскому применению препарата  
**ИРБЕСАН**  
**IRBESAN**

6969 - 2018

**МНН: Ирбесартан****Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*активное вещество:* ирбесартан 150 мг;*вспомогательные вещества:* целлактоза 80 (лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая), целлюлоза микрокристаллическая РН 102 (Avicel РН 102), крахмал кукурузный прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия (As-di-sol), кремния диоксид коллоидный 200 безводный (Аэросил 200), магния стеарат, пленочная оболочка: материал пленочной оболочки Опатрай YS-1 7003 белый.*Состав материала пленочной оболочки №13 (Опатрай YS-1 7003 белый):* титана диоксид (Е 171), гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза 3 ср. гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза 6 ср, макрогол/ПЭГ 400, полисорбат 80.**Описание:** белые овальные двояковыпуклые таблетки 150 мг, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне.**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II. **Код АТХ:** С09СА04.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика****Механизм действия**

Ирбесартан является активным при приеме внутрь селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа АТ<sub>1</sub>). Он блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, реализующиеся через рецепторы типа АТ<sub>1</sub>, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. Специфическое антагонистическое действие в отношении рецепторов ангиотензина II (АТ<sub>1</sub>) приводит к увеличению концентрации ренина и ангиотензина II в плазме крови и к снижению концентрации альдостерона в плазме крови. При применении рекомендованных доз препарата концентрация иона калия в сыворотке крови существенно не меняется. Ирбесартан не подавляет киназазу II. Для проявления своего эффекта ирбесартан не требует метаболической активации.

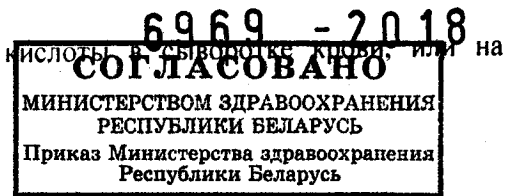
**Гипертензия**

Ирбесартан дозозависимо (при применении до 900 мг/сутки) снижает артериальное давление (АД) при минимальном изменении частоты сердечных сокращений. Максимальное снижение АД достигается через 3-6 часов после приема препарата внутрь, и гипотензивный эффект сохраняется, по крайней мере, на протяжении 24 часов. Через 24 часа после приема рекомендованных доз снижение АД составляет 50-70% по сравнению с максимальным ответом диастолического и систолического АД. При приеме один раз в сутки в дозе 150-300 мг степень снижения АД в конце междозового интервала (т.е. через 24 часа после приема препарата) в положении больного лежа или сидя в среднем на 8-13/5-8 мм рт.ст. (систолическое/диастолическое АД) больше по сравнению с плацебо. Степень снижения АД в дозе 150 мг в сутки одинаковая как при однократном приеме, так и при разделении этой дозы на два приема.

Гипотензивное действие препарата Ирбесан развивается в течение 1-2 недель, а максимальный терапевтический эффект достигается к 4-6 неделям после начала лечения. Антигипертензивный эффект сохраняется в условиях длительного лечения. После прекращения лечения АД постепенно возвращается к исходной величине, синдрома отмены не наблюдалось.

Гипотензивные эффекты ирбесартана и диуретиков тиазидного типа носят аддитивный характер. У больных, у которых не удается контролировать АД при монотерапии ирбесартаном, назначение небольших доз гидрохлоротиазида (12,5 мг) приводит к дополнительному снижению артериального давления.

Ирбесартан не оказывает влияния на содержание мочевой кислоты в сыворотке крови или на выделение мочевой кислоты с мочой.



### Использование в педиатрии

Снижение артериального давления с помощью запланированных оттитрованных доз ирбесартана, равных 0,5 мг/кг (низкая), 1,5 мг/кг (средняя) и 4,5 мг/кг (высокая), изучали на протяжении 3 недель на 318 больных с гипертензией или с ее риском (диабет, гипертония в семейном анамнезе) детского и подросткового возраста (от 6 до 16 лет). По истечении 3-недельного периода среднее снижение переменной первичной эффективности по отношению к исходному уровню – низшее установившееся систолическое давление крови (УСДК) – составляло 11,7 мм рт.ст. (низкая доза), 9,3 мм рт.ст. (средняя доза) и 13,2 мм рт.ст. (высокая доза). Существенной разницы между дозами не замечено. Скорректированное среднее изменение низшего установившегося диастолического давления крови (УДДК) было следующим: 3,8 мм рт.ст. (низкая доза), 3,2 мм рт.ст. (средняя доза) и 5,6 мм рт.ст. (высокая доза). В ходе последующего 2-недельного периода, в котором больные были рандомизированы в группы действующего вещества и плацебо, у больных с плацебо УСДК и УДДК возросли на 2,4 мм рт.ст. и 2,0 мм рт.ст. по сравнению с +0,1 и -0,3 мм рт.ст. соответственно, отмечавшихся у больных, получавших все указанные дозы ирбесартана (см. *Способ применения и дозы*).

### Гипертензия и сахарный диабет 2 типа с заболеванием почек

Клиническое исследование IDNT (“Ирбесартан при диабетической нефропатии”) показало, что Ирбесартан замедляет прогрессирование поражения почек у больных с хронической почечной недостаточностью и выраженной протеинурией. IDNT было двойным слепым, контролируемым клиническим исследованием заболеваемости и смертности, в котором Ирбесан сравнивали с амлодипином и плацебо. У 1715 больных сахарным диабетом 2 типа с гипертензией, протеинурией >900 мг/сутки и уровнем креатинина в сыворотке от 1,0 до 3,0 мг/дл, изучали длительное (в среднем 2,6 года) влияние Ирбесана на прогрессирование болезни почек и смертность по любым причинам. Дозы титровали от 75 мг до поддерживающей дозы 300 мг, дозы амлодипина – от 2,5 мг до 10 мг и плацебо – в зависимости от индивидуальной переносимости. Во всех группах больные обычно получали по 2-4 антигипертензивных препарата (например, диуретики, бета-блокаторы, альфа-блокаторы) для достижения предварительно оговоренного, желательного артериального давления  $\leq 135/85$  мм рт.ст. или снижения систолического давления на 10 мм рт.ст., если исходное давление было выше 160 мм рт.ст. Шестьдесят процентов (60%) больных в группе плацебо достигли желательного уровня давления, тогда как в группах ирбесартана и амлодипина – 76% и 78% больных, соответственно. Ирбесан существенно снижал относительный риск двукратного повышения уровня креатинина в сыворотке, почечной недостаточности терминальной стадии или смертности по любым причинам. Только около 33% больных из группы Ирбесана достигли комбинированного почечного первичного конечного показателя, по сравнению с 39% и 41% в группах плацебо и амлодипина [20% относительное снижение риска против плацебо ( $p=0,024$ ) и 23% – против амлодипина ( $p=0,006$ )]. При анализе отдельных компонентов первичной конечной точки не было замечено влияния на смертность по любым причинам, тогда как отмечались положительная тенденция в сторону уменьшения терминальной почечной недостаточности и существенное снижение удвоения уровня креатинина в сыворотке.

Терапевтический эффект оценивали по подгруппам, выделенным по половой, расовой, возрастной принадлежности, продолжительности диабета, исходному артериальному давлению, уровню креатинина в сыворотке и скорости выведения альбумина. В подгруппах больных женского пола и негроидной расы, представлявших 32% и 26% общей, исследуемой популяции, ренопротективное действие не было очевидным, хотя, судя по доверительным интервалам, оно не исключено.

Что касается вторичной конечной точки: летальных и нелетальных сердечно-сосудистых изменений – различий между тремя группами в общей популяции не было, хотя в группе ирбесартана у женщин наблюдали учащение нелетального инфаркта миокарда, а у мужчин – снижение частоты нелетального инфаркта миокарда, по сравнению с терапевтическим режимом, основанном на плацебо. Учащение случаев нелетального инфаркта миокарда и инсульта наблюдали у женщин, принимавших ирбесартан, при сравнении с режимом, включавшим амлодипин, тогда как частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности снизилась в общей популяции. Однако, должного объяснения этим явлениям, наблюдавшимся у женщин, найдено не было.

Испытание IRMA 2 (“Влияние ирбесартана на микроальбуминурию у больных гипертензией, страдавших сахарным диабетом 2 типа”) показало, что у больных с микроальбуминурией прием Ирбесана в суточной дозе 300 мг замедляет переход микроальбуминурии в выраженную протеинурию.

IRMA 2 являлось двойным слепым, плацебоконтролируемым клиническим исследованием, проведенным с участием 590 больных сахарным диабетом 2 типа с микроальбуминурией (30-300 мг/сутки) и нормальной почечной функцией (уровень креатинина в сыворотке  $\leq 1,5$  мг/дл у мужчин и  $< 1,1$  мг/дл у женщин). В исследовании изучали отдаленные (2 года) эффекты Ирбесана на прогрессирование в клиническую (выраженную) протеинурию (скорость выведения альбумина с мочой (СВАМ)  $> 300$  мг/сутки и увеличение СВАМ не менее чем на 30% по сравнению с исходным). Желательное артериальное давление равнялось  $\leq 135/85$  мм рт.ст. Для достижения желательного артериального давления, в случае необходимости применяли дополнительные антигипертензивные препараты (за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов). Несмотря на то, что во всех терапевтических группах было достигнуто схожее артериальное давление, в группе 300 мг Ирбесана выраженная протеинурия развилась у меньшего количества больных (5,2%), нежели в группе плацебо (14,9%) и в группе Ирбесана 150 мг (9,7%), демонстрируя 70% снижение относительного риска (при применении более высокой (300 мг) суточной дозы) в сравнении с плацебо ( $p=0,0004$ ). В течение первых трёх месяцев лечения одновременного улучшения гломерулярной фильтрации (СГФ) не наблюдалось. Замедление прогрессирования клинической протеинурии было очевидным уже через три месяца, оно сохранялось в течение 2 лет. Восстановление функции почек до уровня нормоальбуминурии ( $< 30$  мг/сутки) в группе 300 мг Ирбесана наблюдалась чаще (34%), чем в группе плацебо (21%).

#### Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Были проведены два крупных рандомизированных контролируемых исследования ONTARGET (исследование, продолжающееся до достижения конечного результата, по изучению действия Телмисартана в отдельности и совместно с Рамиприлом) и VA NEPHRON-D (исследование при диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов), в которых изучалось совместное применение ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, или сахарный диабет второго типа с признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не выявили существенного благоприятного воздействия на функции почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, в то же время был отмечен повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических характеристик, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. В связи с этим не рекомендуется совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II для пациентов, страдающих диабетической нефропатией.

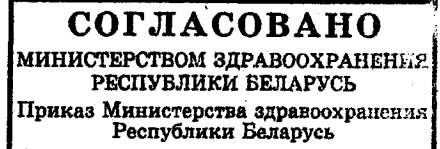
Кроме того, было проведено исследование ALTITUDE (изучение действия алискирена у пациентов, страдающих диабетом 2 типа, где в качестве конечных точек принимались изменения функции сердечно-сосудистой системы и почек), в котором проверялись преимущества добавления алискирена к стандартной терапии (ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II) у пациентов с диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, или заболеваниями обоих видов. Исследование было преждевременно завершено из-за повышенного риска неблагоприятных результатов. Летальный исход сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт гораздо чаще отмечались в группе терапии с добавлением алискирена, чем в группе плацебо, кроме того, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

#### **Фармакокинетика**

После приема внутрь ирбесартан хорошо всасывается, абсолютная биодоступность составляет приблизительно 60-80%. Одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность ирбесартана.

Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 96%. Связывание с клеточными компонентами крови незначительно. Объем распределения составляет 53-93 литра. После приема внутрь или внутривенного введения  $^{14}\text{C}$ -ирбесартана 80-85% в циркулирующей плазме приходится на неизмененный ирбесартан. Ирбесартан метаболизируется печенью путем конъюгации с образованием глюкуроновой кислоты и окисления. Основным метаболитом, находящимся в кровотоке, является ирбесартан глюкуронид (приблизительно 6%). Исследования *in vitro* показывают, что ирбесартан



**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Беременность и период лактации.

Возраст до 18 лет (из-за недостаточности данных по безопасности и эффективности).

Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела).

*Применять с осторожностью при:* дегидратации, гипонатриемии, гемодиализе, малосолевой диете, диарее, рвоте, одностороннем или двустороннем стенозе почечных артерий, почечной недостаточности, аортальном или митральном стенозе, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности III-IV стадии (по классификации NYHA).

**Беременность и период лактации****Беременность**

Ирбесан противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. Ирбесан, как и любой другой препарат, действующий непосредственно на ренин-ангиотензиновую систему, может вызывать почечную недостаточность у плода и у новорожденного, фатальную гипоплазию черепа и даже смерть плода при использовании их во втором и третьем триместрах. В качестве меры предосторожности желательно не использовать ирбесартан в первой трети беременности. При планировании беременности следует заблаговременно перевести больную на другое соответствующее альтернативное лечение. В случае беременности следует, как можно раньше отменить ирбесартан, с помощью эхографии проверить череп и почечную функцию, если по невнимательности терапия проводилась длительно. Необходимо контролировать АД у младенцев, чьи матери во время беременности получали антагонист рецепторов ангиотензина II.

**Период лактации**

Прием Ирбесана противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, экскретируется ли ирбесартан в материнское молоко. Ирбесартан проникает в молоко лактирующих крыс.

**Способ применения и дозы**

Обычно начальная и поддерживающая доза составляет 150 мг 1 раз в сутки.

Возможен прием одновременно с пищей или натощак.

Ирбесан в дозе 150 мг 1 раз в сутки обычно обеспечивает лучше 24-часовой контроль АД, чем в дозе 75 мг. Однако может быть предложена начальная терапия в дозе 75 мг, особенно в случае пациентов, находящихся на гемодиализе, и у пожилых пациентов ( $>75$  лет).

У пациентов, у которых терапевтический эффект при приеме Ирбесана в дозе 150 мг 1 раз в сутки недостаточен, доза Ирбесана может быть повышена до 300 мг, или возможно назначение дополнительного антигипертензивного средства. В частности, было показано, что назначение диуретика, такого, как гидрохлоротиазид, усиливало действие Ирбесана.

Больным сахарным диабетом 2 типа, страдающим гипертензией, лечение следует начинать с дозы 150 мг ирбесартана один раз в сутки, а затем довести её до 300 мг один раз в сутки, поскольку для лечения заболевания почек последняя – предпочтительнее. Благоприятное действие Ирбесана на почки больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих гипертензией, было продемонстрировано в испытаниях, в которых для достижения желаемого артериального давления ирбесартан (при необходимости) применяли в дополнение к другим гипотензивным препаратам.

*Нарушение функции почек:* У больных с нарушенной функцией почек корректировки дозы не требуется. Более низкая начальная доза (75 мг) может быть предложена для пациентов, находящихся на гемодиализе.

*Нарушение водно-электролитного баланса:* Объем и/или дефицит натрия должен быть скорректирован до начала применения Ирбесана.

*Нарушение функции печени:* Не требуется корректировки дозы у больных с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени тяжести. Нет клинических данных для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

*Пожилые больные:* Несмотря на необходимость соблюдать осторожность и использовать начальные дозы 75 мг у пациентов старше 75 лет, корректировки дозы у пожилых пациентов обычно не требуется.

6969 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Национальный институт повышения квалификации  
 специалистов в области здравоохранения  
 Приказ Минздравотдел по образованию  
 Республики Беларусь

*Использование в педиатрии:* Ирбесартан изучали в педиатрической популяции в возрасте до 16 лет, однако, имеющиеся данные недостаточны для расширения показаний на детей. Минздравотдел по образованию будут получены дополнительные данные.

### **Побочное действие**

*Как и все лекарства, данный препарат может вызывать у некоторых людей неприятные явления той или иной степени.*

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией общая частота побочных реакций не отличалась между группами ирбесартана (56,2%) и плацебо (56,5%). Прекращение лечения из-за каких-либо клинических или лабораторных побочных реакций было реже для больных, пролеченных ирбесартаном (3,3%), чем в группе плацебо (4,5%). Частота побочных эффектов не зависела от дозы (в рекомендованном интервале доз), пола, возраста, расы больного или от продолжительности терапии.

У больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией, микроальбуминурией и нормальной функцией почек отмечались ортостатическое головокружение и ортостатическая гипотензия в 0,5% случаев (т.е. нераспространенные), но чаще, чем в группе плацебо.

Ниже представлены побочные реакции, которые были выявлены при проведении плацебо-контролируемых испытаний, в которых 1.965 гипертензивных больных получали ирбесартан. Побочные реакции отмеченные (\*) у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией, хронической почечной недостаточностью и выраженной протеинурией встречались на 2% чаще, чем у группы плацебо.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); не часто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ) (включая отдельные сообщения). Нежелательные эффекты представлены в каждой из этих групп в порядке убывания тяжести.

Побочные реакции, полученные из спонтанных отчетов и встречающиеся в пост-маркетинговых исследованиях, также перечислены.

*Со стороны иммунной системы:* неизвестно: реакции гиперчувствительности, такие как сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

*Со стороны нервной системы:* часто: ортостатическое головокружение\*, неизвестно: вертиго, головная боль.

*Со стороны метаболизма и питания:* неизвестно: гиперкалиемия.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* неизвестно: головокружение, звон в ушах.

*Со стороны сердца:* не часто: тахикардия.

*Сосудистые нарушения:* часто: ортостатическая гипотензия\*, не часто: приливы.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* не часто: кашель.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто: тошнота/рвота, изжога, не часто: диарея, диспепсия, неизвестно: дисгевзия.

*Со стороны функции печени:* часто: желтуха, неизвестно: аномалии функции печени, гепатит.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* неизвестно: лейкоцитокластический васкулит.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто: скелетно-мышечная боль\*, неизвестно: артралгия, миалгия (в некоторых случаях с повышением концентрации плазменной креатинкиназы), мышечные спазмы.

*Со стороны почек и мочевыводящей системы:* неизвестно: нарушение почечной функции, в том числе, отдельные случаи почечной недостаточности у больных повышенного риска.

*Со стороны репродуктивной системы:* не часто: половая дисфункция.

*Общие расстройства:* часто: утомление, не часто: боль в грудной клетке.

### Лабораторные показатели:

Очень часто: Гиперкалиемия\* чаще встречалась у больных сахарным диабетом, получавших ирбесартан, чем плацебо. У больных сахарным диабетом с повышенным АД, с микроальбуминурией, нормальной почечной функцией, гиперкалиемия ( $> 5,5$  ммоль/л) встречалась у 29,4% больных (т.е. распространенное) в группе 300 мг ирбесартана и 22% больных в группе плацебо. У больных сахарным диабетом с повышенным АД, хронической почечной недостаточностью и выраженной протеинурией, гиперкалиемия ( $> 5,5$  ммоль/л) встречалась у 46,3% больных (т.е. очень распространенная) в группе ирбесартана и 26,3% больных в группе плацебо.

Часто: Увеличение концентрации креатинкиназы плазмы крови отмечалось у 1,7%, больных, получавших ирбесартан, но не сопровождалось клиническими проявлениями со стороны опорно-двигательного аппарата. Снижение уровня гемоглобина, которое не было клинически значимым,

отмечалось у 1,7% больных (т.е. распространенное) с повышенным АД вследствие почечной недостаточностью, получавших ирбесартан.

*Педиатрические больные:* в рандомизированном клиническом исследовании, в ходе 3-недельной двойной слепой фазы у 318 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих гипертензией, наблюдались следующие нежелательные реакции: головная боль (7,9%), гипотензия (2,2%), головокружение (1,9%), кашель (0,9%). В ходе 26-недельного открытого периода этого исследования самыми частыми изменениями лабораторных показателей были увеличение креатинина (6,5%) и показателя клиренса креатинина у 2% детей, получавших лечение.

### **Передозировка**

Опыт применения препарата у взрослых людей в дозах до 900 мг/сутки на протяжении 8 недель не выявил какой-либо токсичности. Наиболее вероятные проявления передозировки выражаются в выраженном снижении артериального давления и тахикардии; брадикардия также может быть проявлением передозировки. Отсутствует какая-либо специфическая информация в отношении лечения передозировки препарата Ирбесан. За больным следует установить тщательное наблюдение, лечение должно носить симптоматический и поддерживающий характер. Предлагаемые меры включают вызывание рвоты и/или промывание желудка. При лечении передозировки может быть использован активированный уголь. Ирбесартан не удаляется из организма при гемодиализе.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Диуретики и другие антигипертензивные средства:* при совместном назначении ирбесартана с диуретиками тиазидного типа усиливается его гипотензивное действие. Ирбесартан без каких-либо проблем использовали в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, такими как бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов длительного действия и тиазидные диуретики. Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к обезвоживанию организма и повышает риск возникновения артериальной гипотензии в начале лечения препаратом Ирбесан.

*Калиевые добавки и калийсберегающие диуретики:* на основании опыта, полученного при использовании других лекарственных средств, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, одновременное использование калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок или солезаменителей, содержащих калий, или других препаратов (гепарин) может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

*Литий:* обратимое повышение концентраций лития в сыворотке крови или токсичности было отмечено при одновременном использовании лития с ингибиторами ферментов, конвертирующих ангиотензин. Хотя это не документировано для Ирбесана, возможность подобного эффекта не может быть исключена, и на протяжении одновременного применения препаратов рекомендуется тщательный контроль уровней лития в сыворотке крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты:* при одновременном приеме антагонистов ангиотензина II с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой (>3 г/сут) и неселективными НПВП), может произойти ослабление антигипертензивного эффекта.

Подобно ингибиторам АПФ, одновременный прием антагонистов ангиотензина II и НПВС может привести к повышенному риску снижения почечной функции, включая возможность острой почечной недостаточности, а также увеличению калия в сыворотке, особенно у больных с уже существующими нарушениями функции почек. У пожилых людей данные комбинации следует назначать с осторожностью. Пациенты должны принимать достаточное количество жидкости и контролировать почечную функцию сразу после начала одновременного приема и периодически в дальнейшем.

*Препараты, содержащие алискирен, или ингибиторы АПФ:* данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с увеличением количества случаев гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с использованием одного РААС-действующего агента.

*Дополнительная информация о лекарственных взаимодействиях ирбесартана:* фармакокинетика дигоксина не менялась при одновременном применении с 150 мг ирбесартана у здоровых мужчин-добровольцев. Фармакокинетика ирбесартана не меняется при совместном применении с гидрохлоротиазидом.

Ирбесартан главным образом метаболизируется за счет изоэнзима CYP2C9. Степень глюкокоронидацией. Маловероятно, что ингибирование глюкокоронил-трансферазных путей приводит к клинически достоверным взаимодействиям. Наблюдались *in vitro* взаимодействия ирбесартана с варфарином, толбутамидом (субстраты CYP2C9), а также нифедипином (ингибитор CYP2C9). Однако не наблюдалось заметных фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ирбесартана с варфарином (препарата, подвергающегося метаболизму с помощью CYP2C9) у здоровых мужчин-добровольцев.

Фармакокинетика ирбесартана не меняется при совместном применении с нифедипином. Действия стимуляторов CYP2C9, таких как рифампицин, на фармакокинетику ирбесартана оценены не были. Исходя из данных, полученных *in vitro*, каких-либо взаимодействий между препаратами, метаболизм которых зависит от изоэнзимов цитохрома P450 – CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4, не ожидается.

### Меры предосторожности

**Нарушение водно-солевого баланса:** у обезвоженных больных и/или больных с дефицитом ионов натрия (в результате интенсивного лечения диуретиками, диареи или рвоты, ограничения поступления соли с пищей), а также у больных, находящихся на гемодиализе, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Указанные патологические состояния необходимо скорректировать перед началом применения препарата Ирбесан.

**Реноваскулярная гипертензия:** больные с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, принимающие другие препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, относятся к группе повышенного риска в отношении развития тяжелой артериальной гипотензии или почечной недостаточности. Хотя такие случаи для препарата Ирбесан не описаны, подобный эффект можно ожидать и при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II.

**Почечная недостаточность и пересадка почек:** при применении Ирбесана у пациентов с почечной недостаточностью рекомендован периодический контроль уровня калия и креатинина сыворотки крови. В пострегистрационном периоде появилась информация о риске развития тяжелого нарушения функции почек на фоне лечения алискиреном, которое в ряде случаев приводило к ухудшению течения хронической почечной недостаточности. Нет клинических данных относительно применения Ирбесана у пациентов, перенесших пересадку почек.

**Больные сахарным диабетом 2 типа с гипертензией и болезнью почек:** при анализе, проведенном в исследовании с участием больных с прогрессирующим заболеванием почек, воздействие ирбесартана на почечные и сердечно-сосудистые изменения в различных подгруппах, были неодинаковы. В частности, они были менее благоприятными у женщин и у больных негроидной расы.

**Литий:** комбинация лития и Ирбесана не рекомендована.

**Гиперкалиемия:** как и для других средств, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, гиперкалиемия может развиваться в период лечения Ирбесаном, особенно при наличии почечной недостаточности и/или заболеваний сердца. Для пациентов группы риска рекомендован адекватный контроль уровня калия в сыворотке крови.

**Стеноз аортального или митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия:** как и в случае использования других вазодилататоров, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с аортальным или митральным стенозом или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

**Первичный альдостеронизм:** пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, ингибирующие системы ренин-ангиотензина. Поэтому применение Ирбесана в таких случаях не рекомендуется.

**Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):** одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ или алискиреном увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижение функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). При двойной блокаде РААС комбинированное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ или алискиреном не рекомендуется. Если терапия двойной блокады необходима, то должна проводиться только под надзором специалистов при тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует одновременно использовать у пациентов с диабетической нефропатией.



**Общие предостережения**

У пациентов, у которых тонус сосудов и функция почек зависят преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III и IV функциональный класс по классификации NYHA)) или имеющих заболевания почек, связанных с нарушением функции РААС (в том числе стеноз почечной артерии), лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II, влияющих на эту систему, было связано с развитием острой артериальной гипотензии, азотемии, олигурии, или, редко, острой почечной недостаточности. Как и в случае с другими антигипертензивными препаратами, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемической болезнью сердца может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Препарат не должен применяться больными с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, первичного дефицита лактазы или синдромом нарушенного всасывания глюкозогалактозы. В состав 1 таблетки Ирбесан входит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, это означает, что таблетки практически «свободны от натрия».

**Влияние на способность управлять транспортом**

Влияние Ирбесана на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую повышенного внимания, не изучалось, однако, основываясь на его фармакодинамических свойствах, препарат не должен влиять на эту способность. При вождении автотранспорта необходимо принять во внимание, что во время лечения артериальной гипертензии иногда возможно головокружение и повышенная усталость.

**Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, не доступных для детей.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Срок годности:** 3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Упаковка**

14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ – алюминия. По 1(2) блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Информация о производителе (заявителе)**

**Владелец лицензии:** Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., Стамбул, Турция.

**Производитель:** Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Дюздже, д. Санджаклар, Турция.