

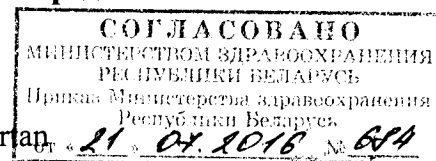
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Ребтазар, Rebtazar

Международное непатентованное название: Ирбесартан, Irbesartan



Форма выпуска: таблетки покрытые оболочкой.

ХМР №6 от 01.04.2016

Описание: таблетки покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые.

Состав:

1 таблетка покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: ирбесартан 75 мг, 150 мг, 300 мг.

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия, лактоза моногидрат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая тип 102, кукурузный крахмал частично прежелатинизированный 1500, полоксамер 188, кремния диоксид коллоидный безводный, вода очищенная, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, титана диоксид, тальк.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ребтазар – антигипертензивное лекарственное средство, селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (типа AT₁). Блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, реализующиеся через AT₁-рецепторы, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. Специфическое антагонистическое действие в отношении AT₁-рецепторов приводит к увеличению концентрации ренина и ангиотензина II в плазме крови и к снижению концентрации альдостерона в плазме крови. При применении в рекомендованных дозах лекарственного средства концентрация иона калия в сыворотке крови существенно не меняется.

Активный компонент Ребтазара – ирбесартан – не ингибирует кининазу II (АПФ), с помощью которой происходит образование ангиотензина II и разрушение брадикинина до неактивных метаболитов. Для проявления своего эффекта ирбесартан не требует метаболической активации.

Ирбесартан снижает артериальное давление (АД) при минимальном изменении частоты сердечных сокращений (ЧСС). При приеме в дозах до 300 мг 1 раз в сутки снижение АД носит дозозависимый характер, однако при дальнейшем увеличении дозы ирбесартана прирост гипотензивного эффекта является незначительным.

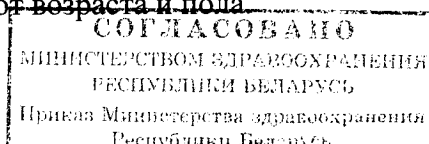
Максимальное снижение АД достигается через 3-6 часов после приема лекарственного средства внутрь. Гипотензивный эффект сохраняется, по крайней мере, на протяжении 24 часов. Через 24 часа после приема в рекомендуемых дозах снижение АД составляет 60-70 % по сравнению с максимальным снижением диастолического и систолического АД в ответ на применение лекарственного средства. При приеме 1 раз в сутки в дозе 150-300 мг степень снижения АД (систолическое/диастолическое) в конце междозового интервала (т.е. через 24 часа после приема лекарственного средства) в положении пациента лежа или сидя составила в среднем на 8-13/5-8 мм рт. ст. (соответственно) больше по сравнению с плацебо.

Прием лекарственного средства в дозе 150 мг 1 раз в сутки вызывает такой же гипотензивный ответ (снижение АД перед приемом очередной дозы препарата и среднее снижение АД за 24 часа), как и прием той же дозы, разделенной на 2 приема.

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

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

Эффективность лекарственного средства Ребтазар не зависит от возраста и пола.



Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь лекарственное средство хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация ирбесартана в плазме крови достигается через 1,5-2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет 60-80 %. Одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность лекарственного средства.

Ирбесартан обладает линейной и пропорциональной дозе фармакокинетикой в интервале доз от 10 до 600 мг; при дозах свыше 600 мг (в 2 раза превышающих рекомендуемую максимальную дозу) кинетика ирбесартана становится нелинейной (уменьшение абсорбции).

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 96 %. Связывание с клеточными компонентами крови незначительно. Объем распределения - 53-93 л. При повторных приемах 1 раз в сутки отмечается ограниченное накопление ирбесартана в плазме (менее 20 %).

Метаболизм

Ирбесартан биотрансформируется в печени путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Ирбесартан окисляется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C9, участие изофермента CYP3A4 в метаболизме ирбесартана является незначительным. Основным метаболит, находящийся в системном кровотоке - ирбесартана глюкуронид (около 6 %).

Выведение

Общий клиренс и почечный клиренс составляют 157-176 мл/мин и 3-3,5 мл/мин соответственно. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 11-15 часов. Ирбесартан и его метаболиты выводятся с желчью и мочой. После приема внутрь ^{14}C -ирбесартана около 20 % радиоактивности обнаруживается в моче, остальная часть - в кале. Менее 2% введенной дозы выделяется с мочой в виде неизмененного ирбесартана.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Несколько более высокие концентрации ирбесартана в плазме отмечают у женщин (по сравнению с мужчинами). Однако различия в величине $T_{1/2}$ и накоплении ирбесартана не выявлены. Коррекция дозы ирбесартана у женщин не требуется. Значения AUC и максимальной концентрации ирбесартана были несколько выше у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), чем у пациентов более молодого возраста, однако значения конечного $T_{1/2}$ достоверно не различались.

У пациентов с нарушениями функции почек или пациентов, которым проводится гемодиализ, показатели фармакокинетики ирбесартана существенным образом не изменяются. Ирбесартан не удаляется из организма при проведении гемодиализа.

У пациентов с циррозом печени легкого или среднетяжелого течения фармакокинетические параметры лекарственного средства существенно не изменяются. Фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипертензия;
- нефропатия у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа (в составе комбинированной гипотензивной терапии).

Способ применения и дозировка

Лекарственное средство следует принимать внутрь. Таблетку проглатывают целиком, запивая водой.

Начальная и поддерживающая доза составляет 150 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Применение лекарственного средства в такой дозе обеспечивает более оптимальный 24-часовой контроль АД, чем в дозе 75 мг в сутки. Однако в некоторых случаях, особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе, или у пациентов в возрасте старше 75 лет, начальная доза должна составлять 75 мг.

При недостаточном терапевтическом эффекте при применении лекарственного средства Ребтазар в дозе 150 мг 1 раз в сутки дозу можно увеличить до 300 мг, либо следует назначить другое антигипертензивное средство. В частности, было показано, что назначение диуретика, такого как гидрохлоротиазид, усиливало действие Ребтазара.

У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа лечение следует начинать с дозы 150 мг 1 раз в сутки и постепенно увеличивать до 300 мг - дозы, являющейся предпочтительной поддерживающей дозой для лечения нефропатии.

У пациентов с нарушением водно-электролитного баланса до начала приема лекарственного средства следует восстановить объем циркулирующей крови (ОЦК) и/или устранить гипонатриемию.

У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции режима дозирования не требуется. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза должна составлять 75 мг в сутки.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции режима дозирования. Клинический опыт применения лекарственного средства у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствует.

Несмотря на то, что начальная рекомендуемая доза лекарственного средства для пациентов в возрасте старше 75 лет составляет 75 мг, обычно коррекции режима дозирования не требуется.

Побочное действие

Использованные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
- очень редко ($< 1/10\ 000$);
- частота неизвестна - частота не может быть подсчитана по доступным данным.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна: гиперкалиемия.

Со стороны нервной системы: часто: головокружение, ортостатическое головокружение*; частота неизвестна: вертиго, головная боль.

Со стороны уха и системы лабиринта: частота неизвестна: шум в ушах.

Со стороны сердца: нечасто: тахикардия.

Со стороны сосудов: часто: ортостатическая гипотензия*; нечасто: приливы.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто: кашель.

Желудочно-кишечные расстройства: часто: тошнота и/или рвота; нечасто: диарея, диспепсия/изжога; частота неизвестна: дисгевзия.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: нечасто: желтуха; частота неизвестна: гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна: лейкоцитокластический васкулит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто: скелетно-мышечные боли*; частота неизвестна: артралгия, миалгия (в некоторых случаях, связанных с повышением уровня креатинкиназы в плазме), мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна: нарушение функции почек, включая случаи почечной недостаточности у пациентов с риском.

Со стороны репродуктивной системы и грудных (молочных) желёз: нечасто: сексуальная дисфункция.

Общие нарушения и изменения в месте введения: часто: слабость; нечасто: боль в груди.

Лабораторные показатели: очень часто: гиперкалиемия чаще встречалась у больных сахарным диабетом, получавших ирбесартан, чем плацебо. У больных сахарным диабетом с повышенным АД с микроальбуминурией и нормальной почечной функцией гиперкалиемия ($> 5,5$ %ммоль/л) встречалась у 29,4 % больных 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 в группе ирбесартана и 26,3 % больных в группе плацебо.

Часто: значительное повышение уровня креатинкиназы плазмы крови отмечалось (1,7 %) у больных, получавших ирбесартан. Ни один из этих случаев повышения не сопровождался клинически явными нарушениями со стороны скелетно-мышечной системы.

Снижение уровня гемоглобина, которое не было клинически значимым, отмечалось у 1,7 % больных с повышенным АД и с диабетической почечной недостаточностью, получавших ирбесартан.

Детская популяция: 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.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства;
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушения всасывания глюкозы и галактозы;
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Одновременно применение Ребтазара с лекарственными средствами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела).

Меры предосторожности

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Пациенты с дефицитом натрия и/или жидкости

У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие приема больших доз диуретиков, в редких случаях в начале терапии ирбесартаном может развиваться гипотензия с клиническими проявлениями, особенно после приёма первой дозы. Перед началом применения Ребтазара необходимо устранить эти состояния.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии при единственной функционирующей почке терапия препаратами, влияющими на ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему, сопровождается повышением риска тяжёлой гипотензии и почечной недостаточности. Хотя у Ребтазара не было зарегистрировано подобных эффектов, их можно ожидать при приёме любых антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Почечная недостаточность и трансплантация почек

При применении Ребтазара у пациентов с нарушенной функцией почек рекомендуется периодически контролировать сывороточные уровни калия и креатинина. Опыт применения Ребтазара у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и поражениями почек

При проведении анализа в исследовании среди пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек эффекты ирбесартана в отношении как почечных, так и сердечно-сосудистых событий оказались не одинаковы в разных подгруппах пациентов. Благоприятное действие оказалось менее выраженным у женщин и представителей цветных рас.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, одновременное применение ирбесартана и алискирена) не рекомендуется в связи с повышением риска развития гипотензии, гиперкалиемии, и нарушения функции почек. Применение Ребтазара в сочетании с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Гиперкалиемия.

Как при приёме других препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, во время терапии Ребтазаром может развиваться гиперкалиемия, особенно при наличии поражений почек, выраженной протеинурии вследствие диабетической почечной болезни и/или сердечной недостаточности. У пациентов с риском развития гиперкалиемии рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в сыворотке.

Препараты лития

Ребтазар не рекомендуется сочетать с препаратами лития.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

Как и в случаях применения других вазодилататоров, препарат необходимо с особой осторожностью применять у пациентов со стенозом аортального или митрального клапанов, или с гипертрофической формой кардиомиопатии.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом антигипертензивные препараты с действием на ренин-ангиотензиновую систему обычно не эффективны. В связи с этим Ребтазар не рекомендован при первичном гиперальдостеронизме.

Общие

У пациентов, сосудистый тонус которых зависит, в основном, от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжёлой застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями почек, в том числе со стенозом почечной артерии), терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами ангиотензиновых рецепторов сопровождается развитием острой гипотензии, азотемией, олигурией и в редких случаях острой почечной недостаточностью. Как и при приёме любых антигипертензивных средств, избыточное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическими сердечнососудистыми заболеваниями может привести к развитию инфаркта или инсульта.

По-видимому, ирбесартан и другие антагонисты ангиотензина, как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, менее эффективны у людей негроидной расы, возможно, из-за большей распространённости низкорениновых состояний в популяции темнокожих пациентов с гипертензией.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

Влияние лекарственного средства Ребтазар на способность заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания, не изучалось, однако, основываясь на его фармакодинамических свойствах, лекарственное средство не должно влиять на эту способность. При вождении автотранспорта необходимо учитывать, что во время лечения возможно головокружение и повышенная усталость.

Применение при беременности и лактации

Применение лекарственного средства противопоказано при беременности и лактации.

Применение в педиатрии.

В связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения лекарственного средства не рекомендуется назначать детям в возрасте до 18 лет.

Передозировка

Симптомы: наиболее вероятно выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия.

Лечение: при случайном приеме лекарственного средства в высоких дозах показаны искусственная рвота и/или промывание желудка, активированный уголь, проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Диуретики и другие гипотензивные средства.

При одновременном применении ирбесартана с другими гипотензивными средствами возможно усиление гипотензивного действия. Ирбесартан применялся в комбинации с другими гипотензивными препаратами, такими как β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов длительного действия и тиазидные диуретики.

Гипотензивные эффекты ирбесартана и тиазидных диуретиков носят аддитивный характер.

У пациентов с неконтролируемым АД при монотерапии ирбесартаном назначение небольших доз гидрохлоротиазида (12,5 мг в сутки) приводит к дополнительному снижению (по сравнению с эффектом плацебо) АД на 7-10/3-6 мм рт. ст. (систолическое/диастолическое АД в конце междозового периода).

При применении ирбесартана с небольшими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг в сутки) гипотензивное действие этой комбинации у пациентов негроидной расы приближается к таковому у пациентов европеоидной расы.

Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к обезвоживанию организма и повышению риска возникновения артериальной гипотензии в начале лечения лекарственным средством Ребтазар.

Препараты калия и калийсберегающие диуретики, гепарин

На основании опыта, полученного при использовании других лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, при одновременном применении препаратов калия, электролитных растворов, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или других способных повышать уровень калия в крови препаратов (гепарин) возможно повышение уровня калия в сыворотке крови.

Литий

Обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови или его токсичности было отмечено при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ. К настоящему моменту при применении ирбесартана подобные эффекты наблюдались крайне редко. Если имеется необходимость в использовании этой комбинации, то во время лечения следует тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

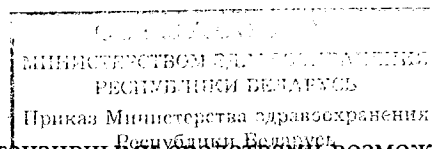
НПВС

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВС (в т.ч. селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (> 3 г в сутки) и неселективных НПВС) возможно ослабление гипотензивного эффекта.

Как и при одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВС, при совместном применении антагонистов ангиотензина II и НПВС может увеличиваться риск нарушения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и увеличения сывороточного уровня калия, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Следует с осторожностью применять эту комбинацию, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам необходимо восстановить объем циркулирующей крови (ОЦК) и в течение всей комбинированной терапии и периодически после ее окончания контролировать функцию почек.

Дополнительная информация по взаимодействию ирбесартана

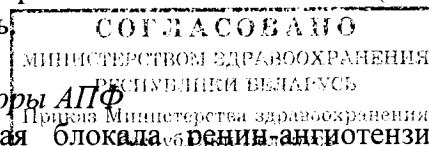
При одновременном применении ирбесартана с гидрохлоротиазидом фармакокинетика ирбесартана не изменяется.



Ирбесартан в основном метаболизируется за счет CYP2C9 и в меньшей степени подвергается глюкуронированию. Не наблюдалось значительного фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при комбинации ирбесартана с варфарином, препаратом, метаболизирующимся с помощью CYP2C9. Изучения влияния индукторов активности CYP2C9 (в т.ч. рифампицин) на фармакокинетику ирбесартана не проводилось. Ирбесартан не изменяет фармакокинетику дигоксина.

Алискирен-содержащие лекарственные средства или ингибиторы АПФ

Результаты клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вызванная совместным приемом ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена приводит к повышенной частоте нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия или сниженная функция почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с приемом только одного лекарственного средства, влияющего на РААС.



Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 14 таблеток покрытых оболочкой в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.