ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІРБЕТАН-Н

(IRBETAN-H)

Склад:

діючі речовини: ірбесартан, гідрохлортіазид;

1 таблетка містить ірбесартану 150 мг та гідрохлортіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза;

крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; заліза оксид червоний (Е 172); заліза оксид жовтий (Е 172)

або

1 таблетка містить ірбесартану 300 мг та гідрохлортіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза;

крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; заліза оксид червоний (Е 172); заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею оранжево-рожевого кольору з білими вкрапленнями. Допускається наявність вкраплень барвника темного кольору.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину-II.

Код АТХ С09D А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ірбетан-Н являє собою комбінацію антагоніста рецепторів ангіотензину-II ірбесартану

та тіазидного діуретика гідрохлортіазиду. Поєднання цих складових проявляє додатковий антигіпертензивний ефект, при якому артеріальний тиск зменшується значно більше, ніж при застосуванні будь-якої складової окремо.

Ірбесартан – це сильнодіючий, перорально активний антагоніст рецепторів ангіотензину-II (підтипу AT_1) селективної дії. Він може блокувати всі дії ангіотензину-II, які забезпечуються рецептором AT_1, незалежно від джерела або способу синтезу ангіотензину-II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину-II (AT_1) стає причиною підвищення рівнів реніну і рівнів ангіотензину-II у плазмі крові, а також зменшення концентрації альдостерону у плазмі крові. Окремо ірбесартан при його застосуванні в рекомендованих дозах пацієнтами, у яких немає ризику виникнення електролітного дисбалансу, істотно не впливає на рівні калію в сироватці крові. Ірбесартан не пригнічує АПФ (кініназу-II), фермент, який генерує ангіотензин-II, а також розкладає брадикінін на неактивні метаболіти. Ірбесартан не потребує метаболічної активації. Гідрохлортіазид – тіазидний діуретик. Механізм антигіпертензивного ефекту тіазидних діуретиків на цей час повністю не з’ясований. Тіазиди впливають на повторне всмоктування електролітів у ниркових каналах, безпосередньо посилюючи виведення натрію і хлориду приблизно в однакових кількостях. За рахунок діуретичної дії гідрохлортіазиду зменшується об’єм плазми, збільшується активність реніну плазми, секреція альдостерону, внаслідок чого збільшується втрата калію і бікарбонату з сечею і зменшується концентрація калію в сироватці крові. Імовірно, через блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні ірбесартану існує тенденція до компенсації втрати калію. При застосуванні гідрохлортіазиду діурез починається через 2 години, а піковий ефект настає приблизно на 4-й годині, тоді як його дія триває приблизно 6-12 годин.

Комбінація гідрохлортіазиду та ірбесартану зумовлює дозозалежне додаткове зменшення артеріального тиску у межах діапазону терапевтичних доз. Додавання 12,5 мг гідрохлортіазиду до 300 мг ірбесартану 1 раз на добу для пацієнтів, стан яких не можна належним чином контролювати 300 мг ірбесартану як монотерапії, призводило до коригованого плацебо зменшення діастолічного тиску крові до мінімального значення (через 24 години після застосування дози) 6,1 мм рт. ст. Комбінація 300 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду призводила до загального зменшення систолічного/діастолічного тиску до 13,6/11,5 мм рт. ст. без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо.

Застосування 1 раз на добу 150 мг ірбесартану і 12,5 гідрохлортіазиду призводило до зниження середнього систолічного/діастолічного артеріального тиску з коригуванням даних за результатами прийому плацебо до рівня 12,9/6,9 мм рт. ст. (через 24 години після застосування) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією від легкого до помірного ступеня. Піковий ефект спостерігався через 3-6 годин. При здійсненні оцінки шляхом амбулаторного моніторингу артеріального тиску поєднання 150 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду при застосуванні 1 раз на добу призводило до послідовного зниження артеріального тиску протягом 24 годин при середньому значенні зменшення систолічного/діастолічного артеріального тиску протягом 24 годин без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо, 15,8/10,0 мм рт. ст.

Ефект зменшення артеріального тиску ірбесартаном у поєднанні з гідрохлортіазидом проявляється після прийому першої дози і триває протягом 1-2 тижнів, причому максимальний

ефект настає через 6-8 тижнів. Під час довгострокових досліджень ефект ірбесартану/гідрохлортіазиду тривав протягом періоду, що перевищує 1 рік. Існує інформація, що при застосуванні як ірбесартану, так і гідрохлортіазиду відновлення артеріальної гіпертензії не спостерігалося.

Вплив комбінації ірбесартану і гідрохлортіазиду на рівень захворюваності і летальності не вивчався. Дані епідеміологічних досліджень показали, що при довготривалому лікуванні із застосуванням гідрохлортіазиду зменшується ризик захворюваності і летальності внаслідок серцево-судинних захворювань.

Ефективність препарату не залежить від віку або статі пацієнта. У пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією відповідь на монотерапію із застосуванням ірбесартану, як і інших лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему (РАС), значно менша. Якщо ірбесартан застосовувати одночасно з малою дозою гідрохлортіазиду (наприклад 12,5 мг на добу), антигіпертензивна відповідь у пацієнтів негроїдної раси наближається до відповіді представників інших рас.

Фармакокінетика.

Одночасне застосування гідрохлортіазиду та ірбесартану не впливає на фармакокінетику будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Ірбесартан і гідрохлортіазид є перорально активними препаратами і при своїй активності не потребують біологічного перетворення. Після перорального застосування препарату абсолютна пероральна біодоступність становить 60-80 % і 50-80 % відповідно для ірбесартану і гідрохлортіазиду. На біодоступність препарату їжа не впливає. Пікове значення концентрації у плазмі крові досягається через 1,5-2 години після перорального застосування для ірбесартану і через 1-2,5 години для гідрохлортіазиду.

Зв’язування ірбесартану з білками плазми становить приблизно 96 %, причому зв’язування з клітинними складовими крові низьке настільки, що ним можна знехтувати. Об’єм розподілу ірбесартану становить 53-93 літри. Гідрохлортіазид зв’язується з білками плазми крові на 68 %, і його підтверджений об’єм розподілу становить 0,83-1,14 л/кг.

Ірбесартан показує лінійну і пропорційну до дозування фармакокінетику в рамках діапазону доз від 10 до 600 мг. Спостерігалося збільшення всмоктування при дозах менше 600 мг; механізм цього не з’ясований. Загальне виведення з організму нирками становить відповідно 157-176 і 3,0-3,5 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення ірбесартану становить 11-15 годин. Стабільні рівні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3 днів після початку режиму прийому однієї дози на добу. Обмежене накопичення ірбесартану (< 20 %) спостерігається у плазмі крові після повторного прийому добової дози. У рамках дослідження дещо вищі рівні концентрації ірбесартану у плазмі крові спостерігалися у пацієнтів жіночої статі з артеріальною гіпертензією. Однак різниці між періодом напіввиведення і накопиченням ірбесартану виявлено не було. Дозування препарату не потребує коригування залежно від віку або статі пацієнта. Значення AUC і C_{max} для ірбесартану також були дещо вищими у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років), ніж у молодих пацієнтів (18-40 років). Однак кінцеве значення періоду напіввиведення істотно не відрізнялося. Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна. Середнє значення періоду напіввиведення гідрохлортіазиду з плазми крові згідно з отриманими даними становить 5-15 годин.

Після перорального застосування кількість незміненого ірбесартану у плазмі крові становить 80-85 %, що визначено за показником ^{14}C. Ірбесартан метаболізується печінкою завдяки поєднанню з глюкуронідами і окисненню. Основний метаболіт, який перебуває у циркуляції, – ірбесартану глюкуронід (приблизно 6 %). Дослідження *in vitro* показують, що ірбесартан перш за все окиснюється цитохромним ферментом Р450 CYP2C9; ізофермент CYP3A4 має незначний вплив, яким можна знехтувати. Ірбесартан і його метаболіти виводяться як через печінку, так і нирками. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування ^{14}C ірбесартану приблизно 20 % радіоактивності виводиться з сечею, а решта – з калом. Менше 2 % дози виводиться з сечею у формі незміненого ірбесартану. Гідрохлортіазид не метаболізується, проте швидко виводиться нирками. Принаймні 61 % пероральної дози виводиться в незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлортіазид перетинає плацентарний бар'єр, проте не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, і проникає у грудне молоко.

Ниркова недостатність: у пацієнтів із нирковою недостатністю або у пацієнтів, які проходять гемодіаліз, параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Повідомляли, що у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 20 мл/хв період напіввиведення гідрохлортіазиду зростав до 21 години.

Печінкова недостатність: у пацієнтів із цирозом печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Дослідження із залученням пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності не проводили.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії.

Дана комбінація з фіксованою дозою показана дорослим пацієнтам, артеріальний тиск яких не можна належним чином контролювати тільки ірбесартаном або гідрохлортіазидом.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу або до похідних сульфонамідів (гідрохлортіазид – похідне сульфонамідів).

– Тяжка форма ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

– Стійка форма гіпокаліємії, гіперкальціємія.

– Тяжка форма печінкової недостатності, цироз печінки і холестаз.

– Одночасне застосування препарату Ірбетан-Н з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам, хворим на діабет, та пацієнтам з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 $м^2$).

– Одночасне застосування препарату Ірбетан-Н з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) пацієнтам з діабетичною нефропатією.

– Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія.

– Рефрактерна гіпонатріємія.

– Симптоматична гіперурикемія (подагра).

– Анурія.

– Період вагітності або годування груддю.

– Дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні препарати. Антигіпертензивний ефект лікарського звасобу Ірбетан-Н може посилюватися за рахунок одночасного прийому інших антигіпертензивних засобів. Ірбесартан і гідрохлортіазид (у дозах до 300 мг ірбесартану/25 мг гідрохлортіазиду) безпечно застосовували з іншими антигіпертензивними препаратами, включаючи блокатори кальцієвих каналів і бета-адреноблокатори. Попереднє лікування діуретиками у високих дозах може призводити до зменшення об'єму крові і ризику зниження артеріального тиску у разі початку лікування ірбесартаном з тіазидними діуретиками, якщо тільки заздалегідь не було усунено зменшення об'єму крові.

Препарати, що містять аліскірен. Одночасне застосування лікарського засобу Ірбетан-Н з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам, хворим на діабет та пацієнтам з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 $м^2$) та не рекомендований усім іншим пацієнтам.

Препарати літію. Повідомляли про тимчасові підвищення рівня концентрації літію в сироватці крові і токсичності під час одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ. На даний час повідомляли про дуже рідкісні випадки подібних ефектів при застосуванні ірбесартану. Крім того, тіазиди зменшують виведення літію нирками, тому при застосуванні даного препарату ризик токсичної дії літію може підвищуватися. Таким чином, поєднувати літій та Ірбетан-Н не рекомендується. Якщо така комбінація виявиться необхідною, то рекомендується ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові.

Лікарські засоби, які виводять калій. Ефект виведення калію за рахунок гідрохлортіазиду пом'якшується ефектом збереження калію за рахунок ірбесартану. Однак вважається, що цей вплив гідрохлортіазиду на рівень калію в сироватці крові можливий за рахунок інших лікарських засобів, пов'язаних із втратою калію і гіпокаліємією (наприклад інших діуретиків, які виводять калій, послаблювальних засобів, амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G натрію). І навпаки, виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які пригнічують

РАС, одночасне застосування діуретиків, які не виводять калію, додаткових засобів, які містять калій, замінників солей, які містять калій, або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівень калію у сироватці крові (наприклад гепарину натрію), можуть призводити до підвищення рівня калію в сироватці крові. Рекомендується належний моніторинг рівня калію в сироватці крові у пацієнтів з таким ризиком.

Лікарські засоби, які зазнають впливу при порушенні вмісту калію у сироватці крові. Рекомендується періодичний моніторинг вмісту калію в сироватці крові, якщо препарат застосовувати одночасно з лікарськими засобами, токсичність яких підвищується при порушенні вмісту калію в сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки, антиаритмічні засоби).

Інгібітори ангіотензінперетворювального ферменту (АПФ). Одночасне застосування лікарсь-кого засобу Ірбетан-Н з інгібіторами АПФ протипоказане пацієнтам з діабетичною нефропатією та не рекомендоване усім іншим пацієнтам.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Якщо антагоністи ангіотензину-II застосовувати одночасно з НПЗЗ (тобто з селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) і неселективними НПЗЗ), може спостерігатися послаблення антигіпертензивного ефекту.

Як і з інгібіторами АПФ, одночасне застосування антагоністів ангіотензину-II і НПЗЗ може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливе виникнення гострої ниркової недостатності і підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із попередньо існуючим несприятливим станом функції нирок. Комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні у належній кількості отримувати рідину, а також необхідно звертати увагу на моніторинг функції нирок після початку такої комбінованої терапії та у процесі лікування.

Додаткова інформація про взаємодію ірбесартану. За даними досліджень, фармакокінетика ірбесартану гідрохлортіазидом не порушується. Ірбесартан головним чином виводиться CYP2C9 і меншою мірою – за рахунок глюкуронізації. Істотної фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії не спостерігалося, якщо ірбесартан застосовувати разом з варфарином – лікарським засобом, який метаболізується CYP2C9. Вплив таких індукторів CYP2C9, як рифампіцин, на фармакокінетику ірбесартану не визначений. Внаслідок паралельного застосування ірбесартану фармакокінетика дигоксину не змінювалася.

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

Додаткова інформація про взаємодію гідрохлортіазиду. При одночасному застосуванні з тіазидними діуретиками можлива взаємодія з такими лікарськими засобами:

Алкоголь: може спричинити ортостатичну гіпотензію.

Протидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби та інсуліни): може бути потрібна корекція дози протидіабетичного лікарського засобу.

Метформін слід застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлортіазидом функціональної ниркової недостатності.

Холестирамінові і холестиполові смоли: у присутності аніонних обмінних смол порушується всмоктування гідрохлортіазиду. Лікарський засіб Ірбетан-Н слід приймати не менше ніж за 1 годину до або через 4 години після прийому цих препаратів.

Кортикостероїди, адренокортикотропний гормон (АКТГ): зменшення об'єму електролітів, особливо може посилюватися гіпокаліємія.

Глікозиди наперстянки: тіазидиндукована гіпокаліємія або гіпомагніємія сприяє розвитку серцевих аритмій, індукованих глікозидами наперстянки.

Нестероїдні протизапальні засоби: застосування НПЗЗ може у деяких пацієнтів зменшувати діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект тіазидних діуретиків.

Пресорні аміни (наприклад норадреналін): дія пресорних амінів може послаблюватися, але не настільки, щоб виключати їхнє застосування.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад тубокурарин): дія недеполяризуючих міорелаксантів може посилюватися гідрохлортіазидом.

Лікарські засоби від подагри: може бути необхідною корекція дози лікарських засобів від подагри, оскільки гідрохлортіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може бути необхідним підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидних діуретиків може збільшуватися кількість випадків реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.

Солі кальцію: тіазидні діуретики можуть підвищувати рівні кальцію в сироватці крові через зменшення виведення. При необхідності призначення додаткових препаратів, що містять кальцій, або лікарських засобів, які не виводять кальцій (наприклад терапія із застосуванням вітаміну D), слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові та відповідним чином корегувати дозування кальцію.

Карбамазепін. Одночасне застосування карбамазепіну та гідрохлортіазиду було асоційоване з ризиком виникнення симптоматичної гіпонатріємії. У разі одночасного застосування цих препаратів необхідно контролювати рівні електролітів. Якщо можливо, слід застосовувати діуретики іншого класу.

Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлортіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці (такими як глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та нижчезазначених препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

– антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

– антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

– деякі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

– інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внурішньовенного введення).

Метилдопа. Повідомляли про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду та метилдопи.

Саліцилати. При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватися гіперурикемія та зростати ризик ускладнень за типом подагри.

Алкоголь, барбітурати, наркотики або антидепресанти. Можуть посилювати ортостатичну артеріальну гіпотензію.

Бета-блокатори та діаксозид. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, з β-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

Амантадин. Тіазиди, у тому числі гідрохлортіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидної залози.

Специфічна гіпосенсибілізація. Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Йодовмісні контрастні засоби. У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз йодовмісних контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКТГ та стимулюючі проносні засоби. Гідрохлортіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Інші форми взаємодії: гіперглікемічний ефект бета-блокаторів і діазоксиду може посилюватися *тіазидами*.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, бепериден) можуть підвищувати біодоступність діуретиків тіазидного типу шляхом зменшення тонусу шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка.

Тіазиди можуть підвищувати ризик несприятливих ефектів, спричинених амантадином. Тіазиди можуть зменшувати ниркове виведення цитотоксичних лікарських засобів (наприклад

циклофосфаміду, метотрексату) і посилювати їхню пригнічувальну дію на функції кісткового мозку.

Особливості застосування.

Знижений артеріальний тиск – пацієнти з низьким об'ємом крові. Ірбетан-Н рідко асоціюється з симптоматичним зменшенням артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких немає інших факторів ризику зниження артеріального тиску. Симптоматичне зниження артеріального тиску може виникати у пацієнтів, у яких внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, обмеженого споживання солі з їжею, діареї або блювання зменшився об'єм крові та/або вміст натрію. Такі стани потрібно коригувати до початку лікування препаратом.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок. Вплив ірбесартану на ниркову і серцево-судинну функцію не був однаковим в усіх підгрупах, які брали участь в аналізі, що проводився в рамках дослідження, у якому брали участь пацієнти з хронічним захворюванням нирок на пізніх стадіях. Зокрема, його переваги виявилися менш вираженими у жінок і в осіб, які не належали до європеоїдної раси.

Стеноз ниркових артерій – реноваскулярна гіпертензія. Існує підвищений ризик виникнення тяжкої форми зниження артеріального тиску і ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину-II.

Ниркова недостатність і трансплантація нирок. Якщо лікарський засіб застосовують пацієнти з порушенням функції нирок, рекомендується періодичний моніторинг вмісту кальцію, креатиніну і сечової кислоти в сироватці крові. Немає досвіду застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно було здійснено трансплантацію нирок. Ірбетан-Н не слід застосовувати пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). У пацієнтів з порушенням функції нирок може виникати азотемія, асоційована з тіазидними діуретиками. Коригування дози не потрібне для пацієнтів з нирковою недостатністю, у яких кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв. Пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв, але < 60 мл/хв) дану комбінацію з фіксованою дозою потрібно застосовувати з обережністю.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Подвійна блокада РААС при поєднанні лікарського засобу Ірбетан-Н з аліскіреном не рекомендована до застосування через підвищений ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та змін у функції нирок. Одночасне застосування лікарського засобу Ірбетан-Н з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам, хворим на діабет, та пацієнтам з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Печінкова недостатність. З обережністю тіазиди потрібно застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни балансу рідини і електролітного балансу можуть прискорити настання печінкової коми.

Відсутній клінічний досвід застосування лікарського засобу Ірбетан-Н пацієнтам із печінковою недостатністю.

При печінкових розладах та прогресуючих захворюваннях печінки тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестаз, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гідрохлортіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Стеноз аортального і мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, спеціальні застережні заходи потрібні щодо пацієнтів, які страждають на стеноз аортального або мітрального клапана або на обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

Первинний альдостеронізм. У пацієнтів з первинним альдостеронізмом, як правило, не виникає гіпотензивного ефекту при застосуванні засобів, які діють шляхом пригнічення РАС. Тому застосування лікарського засобу Ірбетан-Н даній категорії пацієнтів не рекомендується.

Вплив на обмін речовин та ендокринну систему. Під час терапії тіазидними діуретиками може порушуватися толерантність до глюкози, а також можуть проявлятися ознаки цукрового діабету, що перебував у латентній стадії. Виникає потреба у корекції дозування інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів для пацієнтів, хворих на діабет.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів пов'язують з терапією тіазидними діуретиками; проте при дозуванні 12,5 мг гідрохлортіазиду, яке міститься у препараті Ірбетан-Н, повідомляли про мінімальний ефект або про відсутність будь-якого ефекту.

У деяких пацієнтів, які отримують терапію тіазидними діуретиками, може виникати гіперурикемія або ознаки подагри.

Порушення електролітного балансу. Як і для будь-яких пацієнтів, які приймають діуретики, через відповідні проміжки часу необхідно періодично перевіряти рівень електролітів у сироватці крові.

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть спричиняти порушення балансу рідини або електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Характерні ознаки порушення балансу рідини або електролітів, на які слід звертати увагу – сухість у роті, спрага, слабкість, кволість, сонливість, занепокоєння, біль або судоми м'язів, м'язова слабкість, зниження артеріального тиску, олігурія, тахікардія і такі шлунково-кишкові розлади як нудота або блювання.

Хоча гіпокаліємія може розвиватися при застосуванні тіазидних діуретиків, паралельна терапія з застосуванням ірбесартану може послаблювати гіпокаліємію, яка виникає при застосуванні діуретиків. Найвищий ризик розвитку гіпокаліємії у пацієнтів із цирозом печінки, інтенсивним діурезом, у пацієнтів, які перорально приймають неналежні кількості електролітів або паралельно проходять лікування із застосуванням кортикостероїдів або АКТГ. І навпаки, гіперкаліємія може виникати через присутність ірбесартану у складі препарату Ірбетан-Н, особливо при наявності ниркової недостатності та/або серцевої недостатності, а також цукрового діабету. Рекомендується належний моніторинг вмісту калію в сироватці крові у пацієнтів, щодо яких існує такий ризик. Необхідна обережність при сумісному застосуванні діуретиків, які не виводять калію, та додаткових препаратів калію або замінників солей, які

містять калій.

Свідчень про те, що ірбесартан може послаблювати або запобігати виникненню гіпонатріємії внаслідок застосування діуретиків, немає. Дефіцит хлориду загалом спостерігається у легкій формі і, як правило, лікування не потребує.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію з сечею і спричиняють тимчасове і незначне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові у разі відсутності відомих розладів кальцієвого обміну. Виражена форма гіперкальціємії може свідчити про латентну стадію гіперпаратиреозу. Перед проведенням аналізів функції паращитовидної залози прийом тіазидів необхідно припинити. Існують дані, що тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призводити до виникнення гіпомагніємії.

Препарати літію. Не рекомендується одночасно застосовувати літій та Ірбетан-Н.

Антидопінговий контроль. Гідрохлортіазид, який міститься у цьому лікарському засобі, може дати позитивний аналітичний результат при проведенні антидопінгового контролю.

Загальні застереження. При лікуванні із застосуванням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину-II, які впливають на цю систему, у пацієнтів, судинний тонус і функція нирок яких залежать головним чином від активності РААС (наприклад у пацієнтів із тяжкою формою застійної серцевої недостатності або початковим захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій), можливе виникнення гострої гіпотензії, азотемії, олігурії або гострої ниркової недостатності.

Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу, надмірне зменшення артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічним серцево-судинним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлортіазиду можуть виникати у пацієнтів, у яких в анамнезі є або відсутні алергія або бронхіальна астма, проте вони з більшою вірогідністю виникають у пацієнтів з такою патологією в анамнезі. Повідомляли про загострення або активацію системного червоного вовчака при застосуванні тіазидних діуретиків.

Повідомляли про реакції фоточутливості при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо під час лікування виникає реакція фоточутливості, то рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування таких діуретиків вважається необхідним, то рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від потрапляння сонячних променів або штучного випромінювання в УФ-спектрі.

Ангіоневротичний набряк кишечнику

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, [включаючи ірбесартан] (див. розділ «Побічні реакції»). **У так**их **пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, застосування ірбе**сартану **слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.**

Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома. Лікарські засоби, що містять сульфаніламід або його похідні, можуть спричиняти ідіосинкразію, яка призводить до

транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Гідрохлортіазид є похідним сульфаніламіду, однак до цього часу повідомляли лише про окремі випадки виникнення гострої закритокутової глаукоми на тлі застосування гідрохлортіазиду. До симптомів цього захворювання належать гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Як правило, ці симптоми розвиваються через декілька годин або декілька тижнів після початку терапії цим лікарським засобом. Якщо залишити гостру закритокутову глаукому без лікування, це може призвести до необоротної втрати зору у пацієнта. При виявленні такого симптому перш за все слід якомога швидше відмінити терапію цим препаратом. Якщо після цього внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можна розглянути доцільність медикаментозного або хірургічного лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії на сульфаніламід або пеніцилін.

Вплив гідрохлортіазиду на результати лабораторних аналізів:

– препарат може знижувати рівень зв’язаного з білками йоду у плазмі крові;

– лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидної залози;

– препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові.

Немеланомний рак шкіри. Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень (згідно з датськими загальнонаціональними джерелами інформації, включаючи датський реєстр випадків раку та державний реєстр призначених ліків) показали сукупний дозозалежний зв’язок між застосуванням гідрохлортіазиду та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми.

Фотосенсибілізувальна дія гідрохлортіазиду може бути причиною розвитку таких патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в уже наявних, та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.

Підозрілі ураження шкіри підлягають гістологічному дослідженню за допомогою біопсії. Пацієнтам слід рекомендувати обмежити перебування під сонячними променями та УФ-променями та використовувати належний захист у разі перебування під сонячними променями та УФ-променями з метою мінімізації ризику раку шкіри.

Доцільність застосування гідрохлортіазиду також слід ретельно переглянути для пацієнтів, які мають рак шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Лактоза. Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, що спостерігається рідко, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не можна приймати цей лікарський засіб.

Гостра респіраторна токсичність

Дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Після прийому гідрохлоротіазиду повідомляли про

дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи ГРДС. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. Спочатку захворювання симптоми включають задишку, гарячку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, гідрохлоротіазид слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРСД після прийому гідрохлоротіазиду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У період вагітності застосування лікарського засобу протипоказано. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити лікування із застосуванням АРА II, і, якщо потрібно, розпочати альтернативну терапію.

Годування груддю. У період годування груддю застосування лікарського засобу Ірбетан-Н протипоказане.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу на здатність керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами не проводили. Виходячи з фармакодинамічних властивостей лікарського засобу, його вплив на цю здатність малоймовірний. При керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами слід враховувати, що під час лікування артеріальної гіпертензії може виникати сонливість або стомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

При клінічній доцільності можна розглянути можливість безпосереднього переходу від монотерапії до фіксованих комбінацій:

Ірбетан-Н 150 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, артеріальний тиск яких належним чином не контролюється самим гідрохлортіазидом або ірбесартаном у дозі 150 мг;

Ірбетан-Н 300 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється ірбесартаном у дозі 300 мг або препаратом Ірбетан-Н 150 мг/12,5 мг.

У разі потреби, Ірбетан-Н можна застосовувати з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ниркова недостатність. Через присутність у складі гідрохлортіазиду лікарський засіб не рекомендується пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв). У разі лікування таких пацієнтів перевага надається петльовим

діуретикам, а не тіазидам. Для пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну у яких ≥ 30 мл/хв, коригування дози не потрібне.

Печінкова недостатність. Ірбетан-Н не рекомендується пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю. Пацієнтам з печінковою недостатністю тіазиди потрібно застосовувати з обережністю. Для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю коригування дози препарату не потрібне.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку немає необхідності в корекції дози.

Діти.

Лікарський засіб не рекомендується для застосування дітям через недостатність даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Немає спеціальної інформації про лікування передозування препаратом Ірбетан-Н. Пацієнт повинен проходити ретельний моніторинг, а лікування має бути симптоматичним і підтримуючим. Лікування залежить від часу, який минув з моменту застосування засобу, і тяжкості симптомів. Заходи, що передбачаються, включають індукцію блювання та/або промивання шлунка. При лікуванні передозування корисним може бути прийом активованого вугілля. Потрібно часто контролювати рівні електролітів і креатиніну в сироватці крові. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнта потрібно покласти в горизонтальне положення, швидко застосувати сольові розчини і провести поповнення об'єму рідини.

Найімовірнішими проявами передозування ірбесартаном вважають артеріальну гіпотензію і тахікардію; також можлива брадикардія.

Передозування гідрохлортіазидом пов'язується з виведенням електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією, гіпонатріємією) та зневодненням внаслідок інтенсивного діурезу. Найбільш імовірні ознаки і симптоми передозування – нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до виникнення м'язових спазмів та/або посилювати серцеву аритмію через паралельне застосування глікозидів наперстянки або деяких протиаритмічних лікарських засобів.

Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Обсяг, у якому гідрохлортіазид виводиться за допомогою гемодіалізу, не встановлений.

Побічні реакції.

Комбінація ірбесартан/гідрохлортіазид.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували різні дози ірбесартану/ гідрохлортіазиду (діапазон від 37,5 мг/6,25 мг до 300 мг/25 мг), найчастіше спостерігалися запаморочення, підвищена втомлюваність, нудота, блювання, порушення сечовипускання, підвищення рівнів азоту сечовини крові, креатинкінази і креатиніну.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янку.

З боку серцево-судинної системи: втрата свідомості, артеріальна гіпотензія, тахікардія, набряки, зміни на ЕКГ, ортостатична гіпотензія, гіперемія.

З боку нервової системи: запаморочення, ортостатичне запаморочення, головний біль.

З боку органів слуху: відчуття шуму/дзвону у вухах, вертиго.

З боку системи дихання: кашель.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, печія, абдомінальний біль, диспепсія, дисгевзія.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення сечовиділення, порушення функції нирок, включаючи окремі випадки ниркової недостатності у пацієнтів, у яких існує такий ризик.

З боку кістково-м'язової системи: набряк кінцівок, артралгія, міалгія.

З боку обміну речовин: гіперкаліємія.

Загальні розлади: підвищена втомлюваність, сухість у роті, астенія.

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

З боку репродуктивної системи: порушення статевої функції, зміни лібідо.

З боку шкіри: свербіж, лейкоцитокластичний васкуліт.

Лабораторні дослідження: підвищення вмісту азоту сечовини крові (АСК), креатиніну і креатинкінази, зменшення вмісту калію і натрію в сироватці крові.

Окремі компоненти.

Нижче зазначені побічні реакції, пов'язані з окремими компонентами лікарського засобу Ірбетан-Н, ірбесартаном і гідрохлортіазидом, які застосовували окремо.

Побічні реакції, про які повідомляли на тлі застосування лише ірбесартану

З боку травного тракту: рідко – ангіоневтотичний набряк кишечнику.

Загальні порушення: біль у грудній
клітці.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією пізніх стадій, які лікувалися ірбесартаном, спостерігалося зменшення рівнів гемоглобіну, яке не було клінічно значущим.

Побічні реакції, про які повідомляли на тлі застосування лише гідрохлортіазиду

З боку серцево-судинної системи: серцеві аритмії, ортостатична артеріальна гіпотензія, постуральна гіпотензія, некротизуючий ангіїт.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: апластична анемія, пригнічення функції кісткового мозку, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку нервової системи: вертиго, парестезія, невиважені дії, занепокоєння, головний біль, судоми, сплутаність свідомості.

З боку органів зору: тимчасове помутніння зору, ксантопсія, гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

дуже рідко – гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку травного тракту: панкреатит, анорексія, діарея, запори, подразнення слизової оболонки шлунка, сіалоденіт, втрата апетиту, сухість у роті, відчуття спраги, нудота, блювання, холецистит.

З боку сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність.

З боку шкіри: анафілактичні реакції, у тому числі шок, токсичний епідермальний некроліз, некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт); шкірні реакції, подібні до захворювання на червоний вовчак; рецидив шкірного червоного вовчака, реакції фоточутливості, висипання, кропив’янка, пурпура, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку кістково-м’язової системи: слабкість, м’язові спазми та біль.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця).

З боку психіки: депресія, порушення сну, дезорієнтація, сонливість, нервозність, зміни настрою.

Лабораторні показники: порушення електролітного балансу (включаючи гіпокаліємію і гіпонатріємію); гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; глюкозурія; гіперглікемія; підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів; зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому.

Загальні порушення: гарячка, виснаження, статеві розлади.

Дозозалежні побічні ефекти гідрохлортіазиду (зокрема порушення електролітного балансу) можуть посилюватися при титруванні дози гідрохлортіазиду.

Пухлини доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кісти та поліпи). Частота невідома: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома).

Опис виділених побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень, спостерігається залежність виникнення немеланомного раку шкіри від сукупної дози гідрохлортіазиду

(сукупний доза-ефект) (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.