

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ІРБЕТАН-Н

### (IRBETAN-N)

#### **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 крапками. Допускається наявність крапок барвника темного кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину-II.

Код АТХ C09D A04.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ірбетан-Н являє собою комбінацію антагоніста рецепторів ангіотензину-II ірбесартану та тiazидного 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<sub>1</sub>) селективної дії. Він може блокувати всі дії ангіотензину-II, які забезпечуються рецептором AT<sub>1</sub>, незалежно від джерела або способу синтезу ангіотензину-II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину-II (AT<sub>1</sub>) 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 мг 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 спостерігалось.

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. Спостерігалось 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 ( $\geq 65$  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 P450 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 зростає 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 холестази.
- 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<sup>2</sup>).
- 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 засобу 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<sup>2</sup>) 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 лікарського 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 СYP2C9 і меншою мірою – за рахунок глюкуронізації. Істотної фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії не спостерігалось, якщо ірбесартан застосовувати разом з варфарином – лікарським засобом, який метаболізується СYP2C9. Вплив таких індукторів СYP2C9, 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, адренотропний 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, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного 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  $\beta$ -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 парашитовидної 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 тонуусу 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  $\geq 30$  мл/хв. Пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну  $\geq 30$  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<sup>2</sup>).

*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.

*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 сульфаніламідів, 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.

*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/12,5мг.

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  $\geq 30$  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, креатинінази 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 дихальня:* 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

*Загальні порушення:* біль у грудній клітці.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією пізніх стадій, які лікувалися ірбесартаном, спостерігалось 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 системи дихання:* респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легень).

*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 кістки 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](http://www.vitamin.com.ua).

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ИРБЕТАН-Н**

**(IRBETAN-N)**

**Состав:**

*действующие вещества:* ирбесартан, гидрохлортиазид;

1 таблетка содержит ирбесартана 150 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; крахмал прежелатинизированный; магния стеарат; кремния диоксид



коллоидный безводный; железа оксид красный (Е 172); железа оксид желтый (Е 172)

или

1 таблетка содержит ирбесартана 300 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; крахмал прежелатинизированный; магния стеарат; кремния диоксид коллоидный безводный; железа оксид красный (Е 172); железа оксид желтый (Е 172).

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью оранжево-розового цвета с белыми вкраплениями. Допускается наличие вкраплений красителя темного цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина-II. Код АТХ C09D A04.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Ирбетан-Н представляет собой комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина-II ирбесартана и тиазидного диуретика гидрохлортиазида. Объединение этих составляющих имеет дополнительный антигипертензивный эффект, при котором артериальное давление снижается значительно больше, чем при применении любого составляющего отдельно.

Ирбесартан – это сильнодействующий, перорально активный антагонист рецепторов ангиотензина-II (подтипа АТ<sub>1</sub>) селективного действия. Он может блокировать все действия ангиотензина-II, которые обеспечиваются рецептором АТ<sub>1</sub>, независимо от источника или способа синтеза ангиотензина-II. Селективный антагонизм рецепторов ангиотензина-II (АТ<sub>1</sub>) становится причиной повышения уровней ренина и уровней ангиотензина-II в плазме крови, а также уменьшения концентрации альдостерона в плазме крови. Отдельно ирбесартан при его применении в рекомендованных дозах пациентами, у которых нет риска возникновения электролитного дисбаланса, существенно не влияет на уровни калия в сыворотке крови. Ирбесартан не подавляет АПФ (кининазу-II), фермент, который генерирует ангиотензин-II, а также разлагает брадикинин на неактивные метаболиты. Ирбесартан не нуждается в метаболической активации.

Гидрохлортиазид – тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного эффекта тиазидных диуретиков на данное время полностью не выяснен. Тиазиды влияют на повторное всасывание электролитов в почечных каналах, непосредственно усиливая выведение натрия и хлорида приблизительно в одинаковых количествах. За счет диуретического действия гидрохлортиазида уменьшается объем плазмы, увеличивается активность ренина плазмы, секреция альдостерона, вследствие чего увеличивается потеря калия и бикарбоната с мочой и

уменьшается концентрация калия в сыворотке крови. Вероятно, из-за блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при одновременном применении ирбесартана существует тенденция к компенсации потери калия. При применении гидрохлортиазида диурез начинается через 2 часа, а пиковый эффект наступает приблизительно на 4-м часу, в то время как его действие длится приблизительно 6-12 часов.

Комбинация гидрохлортиазида и ирбесартана предопределяет дозозависимое дополнительное уменьшение артериального давления в пределах диапазона терапевтических доз. Добавление 12,5 мг гидрохлортиазида к 300 мг ирбесартана 1 раз в сутки для пациентов, состояние которых нельзя надлежащим образом контролировать 300 мг ирбесартана в качестве монотерапии, приводило к корректированному плацебо уменьшению диастолического давления крови до минимального значения (через 24 часа после применения дозы) 6,1 мм рт. ст. Комбинация 300 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлортиазида приводила к общему уменьшению систолического/диастолического давления до 13,6/11,5 мм рт. ст. без учета данных, полученных вследствие применения плацебо.

Применение 1 раз в сутки 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлортиазида приводило к снижению среднего систолического/диастолического артериального давления с коррекцией данных по результатам приема плацебо до уровня 12,9/6,9 мм рт. ст. (через 24 часа после применения) у пациентов с артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени. Пиковый эффект наблюдался через 3-6 часов. При проведении оценки путем амбулаторного мониторинга артериального давления комбинация 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлортиазида при применении 1 раз в сутки вызывала последовательное снижение артериального давления в течение 24 часов при среднем значении уменьшения систолического/диастолического артериального давления в течение 24 часов без учета данных, полученных вследствие применения плацебо, 15,8/10,0 мм рт. ст.

Эффект уменьшения артериального давления ирбесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом проявляется после приема первой дозы и длится в течение 1-2 недель, причем максимальный эффект наступает через 6-8 недель. Во время долгосрочных исследований эффект ирбесартана/гидрохлортиазида длился в течение периода, превышающего 1 год. Существует информация, что при применении как ирбесартана, так и гидрохлортиазида восстановление артериальной гипертензии не наблюдалось.

Влияние комбинации ирбесартана и гидрохлортиазида на уровень заболеваемости и летальности не изучалось. Данные эпидемиологических исследований показали, что при длительном лечении с применением гидрохлортиазида уменьшается риск заболеваемости и летальности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Эффективность препарата не зависит от возраста или пола пациента. У пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией ответ на монотерапию с применением ирбесартана, как и других лекарственных средств, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), значительно меньше. Если ирбесартан применять одновременно с малой дозой гидрохлортиазида (например 12,5 мг в сутки), антигипертензивный ответ у пациентов негроидной расы приближается к ответу представителей других рас.

#### *Фармакокинетика.*

Одновременное применение гидрохлортиазида и ирбесартана не влияет на фармакокинетику любого из компонентов лекарственного средства.

Ирбесартан и гидрохлортиазид являются перорально активными препаратами и при своей

активности не нуждаются в биологическом преобразовании. После перорального применения препарата абсолютная пероральная биодоступность составляет 60-80 % и 50-80 % соответственно для ирбесартана и гидрохлортиазида. На биодоступность препарата пища не влияет. Пиковое значение концентрации в плазме крови достигается через 1,5-2 часа после перорального применения для ирбесартана и через 1-2,5 часа для гидрохлортиазида.

Связывание ирбесартана с белками плазмы составляет приблизительно 96 %, причем связывание с клеточными составляющими крови низкое настолько, что им можно пренебречь. Объем распределения ирбесартана составляет 53-93 литра. Гидрохлортиазид связывается с белками плазмы крови на 68 %, и его подтвержденный объем распределения составляет 0,83-1,14 л/кг.

Ирбесартан показывает линейную и пропорциональную дозировке фармакокинетику в рамках диапазона доз от 10 до 600 мг. Наблюдалось увеличение всасывания при дозах менее 600 мг; механизм этого не выяснен. Общее выведение из организма почками составляет соответственно 157-176 и 3,0-3,5 мл/мин. Конечный период полувыведения ирбесартана составляет 11-15 часов. Стабильные уровни концентрации в плазме крови достигаются в течение 3 дней после начала режима приема одной дозы в сутки. Ограниченное накопление ирбесартана (< 20 %) наблюдается в плазме крови после повторного приема суточной дозы. В рамках исследования несколько большие уровни концентрации ирбесартана в плазме крови наблюдались у пациентов женского пола с артериальной гипертензией. Однако разницы между периодом полувыведения и накоплением ирбесартана обнаружено не было. Дозирование препарата не требует корректировки в зависимости от возраста или пола пациента. Значения AUC и  $C_{\max}$  для ирбесартана также были несколько выше у пациентов пожилого возраста (<sup>3</sup> 65 лет), чем у молодых пациентов (18-40 лет). Однако конечное значение периода полувыведения существенным образом не отличалось. Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не нужна. Среднее значение периода полувыведения гидрохлортиазида из плазмы крови в соответствии с полученными данными составляет 5-15 часов.

После перорального применения количество неизмененного ирбесартана в плазме крови составляет 80-85 %, что определено по показателю <sup>14</sup>C. Ирбесартан метаболизируется печенью благодаря соединению с глюкуронидами и окислению. Основной метаболит, который находится в циркуляции, – ирбесартана глюкуронид (приблизительно 6 %). Исследования *in vitro* показывают, что ирбесартан прежде всего окисляется цитохромным ферментом P450 CYP2C9; изофермент CYP3A4 оказывает незначительное влияние, которым можно пренебречь. Ирбесартан и его метаболиты выводятся как через печень, так и почками. Как после перорального, так и после внутривенного применения <sup>14</sup>C ирбесартана приблизительно 20 % радиоактивности выводится с мочой, а остаток – с калом. Менее 2 % дозы выводится с мочой в форме неизмененного ирбесартана. Гидрохлортиазид не метаболизируется, однако быстро выводится почками. По крайней мере 61 % пероральной дозы выводится в неизменном виде в течение 24 часов. Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер, но не проходит через гематоэнцефалический барьер, и проникает в грудное молоко.

**Почечная недостаточность:** у пациентов с почечной недостаточностью или у пациентов, которые проходят гемодиализ, параметры фармакокинетики ирбесартана существенным образом не изменяются. Ирбесартан с помощью гемодиализа не выводится. Сообщали, что у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин период полувыведения гидрохлортиазида возрастал до 21 часа.

**Печеночная недостаточность:** у пациентов с циррозом печени от легкой до умеренной

степени тяжести параметры фармакокинетики ирбесартана существенным образом не изменяются. Исследований с вовлечением пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не проводили.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Лечение эссенциальной гипертензии.

Данная комбинация с фиксированной дозой показана взрослым пациентам, артериальное давление которых не может надлежащим образом контролироваться только ирбесартаном или гидрохлортиазидом.

### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства или к производным сульфонамидов (гидрохлортиазид – производное сульфонамидов).
- Тяжелая форма почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин).
- Устойчивая форма гипокалиемии, гиперкальциемия.
- Тяжелая форма печеночной недостаточности, цирроз печени и холестаз.
- Одновременное применение препарата Ирбетан-Н с препаратами, содержащими алискерин, пациентам, больным диабетом, и пациентам с умеренным и тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Одновременное применение препарата Ирбетан-Н с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) пациентам с диабетической нефропатией.
- Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптоматическая гиперурикемия (подагра).
- Анурия.
- Период беременности или кормления грудью.
- Детский возраст.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

*Другие антигипертензивные препараты.* Антигипертензивный эффект лекарственного

средства Ирбетан-Н может усиливаться за счет одновременного приема других антигипертензивных средств. Ирбесартан и гидрохлортиазид (в дозах до 300 мг ирбесартана/25 мг гидрохлортиазида) безопасно применяли с другими антигипертензивными препаратами, включая блокаторы кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к уменьшению объема крови и риску снижения артериального давления в случае начала лечения ирбесартаном с тиазидными диуретиками, если только заранее не было устранено уменьшение объема крови.

*Препараты, содержащие алискирен.* Одновременное применение лекарственного средства Ирбетан-Н с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам, больным диабетом и пациентам с умеренным и тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и не рекомендован всем другим пациентам.

*Препараты лития.* Сообщали о временных повышениях уровня концентрации лития в сыворотке крови и токсичности во время одновременного применения лития с ингибиторами АПФ. На данное время сообщали об очень редких случаях подобных эффектов при применении ирбесартана. Кроме того, тиазиды уменьшают выведение лития почками, поэтому при применении данного препарата риск токсического действия лития может повышаться. Таким образом, комбинировать литий и Ирбетан-Н не рекомендуется. Если такая комбинация окажется необходимой, то рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

*Лекарственные средства, выводящие калий.* Эффект выведения калия за счет гидрохлортиазида смягчается эффектом сбережения калия за счет ирбесартана. Однако считается, что это влияние гидрохлортиазида на уровень калия в сыворотке крови возможно за счет других лекарственных средств, связанных с потерей калия и гипокалиемией (например других диуретиков, которые выводят калий, слабительных средств, амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина G натрия). И наоборот, исходя из опыта применения других лекарственных средств, которые подавляют РАС, одновременное применение диуретиков, которые не выводят калий, дополнительных средств, содержащих калий, заменителей солей, которые содержат калий, или других лекарственных средств, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например гепарина натрия), могут приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови. Рекомендуется надлежащий мониторинг уровней калия в сыворотке крови у пациентов с таким риском.

*Лекарственные средства, подвергающиеся влиянию при нарушении содержания калия в сыворотке крови.* Рекомендуется периодический мониторинг содержания калия в сыворотке крови, если препарат применять одновременно с лекарственными средствами, токсичность которых повышается при нарушении содержания калия в сыворотке крови (например гликозиды наперстянки, антиаритмические средства).

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).* Одновременное применение лекарственного средства Ирбетан-Н с ингибиторами АПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендуется всем другим пациентам.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).* Если антагонисты ангиотензина-II применять одновременно с НПВС (то есть с селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой (> 3 г/сутки) и неселективными НПВС), может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта.

Как и с ингибиторами АПФ, одновременное применение антагонистов ангиотензина-II и НПВС может приводить к повышению риска ухудшения функции почек, включая возможное

возникновение острой почечной недостаточности и повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с предварительно существующим неблагоприятным состоянием функции почек. Комбинацию следует применять с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты должны в надлежащем количестве получать жидкость, а также необходимо обращать внимание на мониторинг функции почек после начала такой комбинированной терапии и в процессе лечения.

Дополнительная информация о взаимодействии ирбесартана. По данным исследований, фармакокинетика ирбесартана гидрохлортиазидом не нарушается. Ирбесартан, главным образом выводится CYP2C9 и в меньшей степени – за счет глюкуронизации. Существенного фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось, если ирбесартан применять вместе с варфарином – лекарственным средством, которое метаболизируется CYP2C9. Влияние таких индукторов CYP2C9, как рифампицин, на фармакокинетику ирбесартана не установлено. Вследствие параллельного применения ирбесартана фармакокинетика дигоксина не изменялась.

*Калиевые пищевые добавки и калийсберегающие диуретики.* Исходя из опыта применения других лекарственных средств, влияющих на РАС, одновременный прием калийсберегающих диуретиков, калиевых пищевых добавок, калийсодержащих заменителей соли или других лекарственных средств, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например гепарина), может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови и поэтому не рекомендуется.

Дополнительная информация о взаимодействии гидрохлортиазида. При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно взаимодействие с такими лекарственными средствами:

*Алкоголь:* может вызвать ортостатическую гипотензию.

*Противодиабетические лекарственные средства (пероральные средства и инсулины):* может потребоваться коррекция дозы противодиабетического лекарственного средства.

Метформин следует применять с осторожностью, учитывая риск лактатного ацидоза за счет возможной обусловленной гидрохлортиазидом функциональной почечной недостаточности.

*Холестираминовые и холестиоловые смолы:* в присутствии анионных обменных смол нарушается всасывание гидрохлортиазида. Лекарственное средство Ирбетан-Н следует принимать не менее чем за 1 час до или через 4 часа после приема этих препаратов.

*Кортикостероиды, аденокортикотропный гормон (АКТГ):* уменьшение объема электролитов, особенно может усиливаться гипокалиемия.

*Гликозиды наперстянки:* тиазидиндуцированная гипокалиемия или гипомagneмия способствует развитию сердечных аритмий, индуцированных гликозидами наперстянки.

*Нестероидные противовоспалительные средства:* применение НВПС может у некоторых пациентов уменьшать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект тиазидных диуретиков.

*Прессорные амины (например норадреналин):* действие прессорных аминов может ослабляться, но не настолько, чтобы исключать их применение.

*Недеполяризующие миорелаксанты (например тубокурарин):* действие недеполяризующих

миорелаксантов может усиливаться гидрохлортиазидом.

*Лекарственные средства от подагры:* может быть необходимой коррекция дозы лекарственных средств от подагры, поскольку гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может быть необходимым повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При совместном применении тиазидных диуретиков может увеличиваться количество случаев реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

*Соли кальция:* тиазидные диуретики могут повышать уровни кальция в сыворотке крови через уменьшение выведения. При необходимости назначения дополнительных препаратов, которые содержат кальций, или лекарственных средств, которые не выводят кальций (например терапия с применением витамина D), следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови и соответствующим образом корректировать дозировку кальция.

*Карбамазепин.* Одновременное применение карбамазепина и гидрохлортиазида было ассоциировано с риском возникновения симптоматической гипонатриемии. В случае одновременного применения этих препаратов необходимо контролировать уровень электролитов. Если возможно, следует применять диуретики другого класса.

*Лекарственные средства, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови.*

Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлортиазид принимать одновременно с препаратами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке (такими как гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства), и нижеуказанных препаратов, вызывающих полиморфную тахикардию пируэтного типа (желудочковой тахикардии) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пируэтной тахикардии:

- антиаритмические средства класса Ia (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые нейролептики (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

*Метилдопа.* Сообщали об отдельных случаях возникновения гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

*Салицилаты.* При применении высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

*Циклоспорин.* При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений по типу подагры.

*Алкоголь, барбитураты, наркотики или антидепрессанты.* Могут усиливать ортостатическую артериальную гипотензию.

*Бета-блокаторы и диаксозид.* Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлортиазида, с  $\beta$ -блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диаксозида.

*Амантадин.* Тиазиды, в том числе гидрохлортиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, вызванных амантадином.

*Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов.* Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидной железы.

*Специфическая гипосенсибилизация.* Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и по другим аллергенам.

*Йодсодержащие контрастные средства.* В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных средств. Пациенты нуждаются в регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

*Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, АКТГ и стимулирующие слабительные средства.* Гидрохлортиазид усиливает нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемию.

*Другие формы взаимодействия:* гипергликемический эффект бета-блокаторов и диазоксида может усиливаться тиазидами.

*Антихолинергические средства* (например атропин, бепериден) могут повышать биодоступность диуретиков тиазидного типа путем уменьшения тонуса желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Тиазиды могут повышать риск неблагоприятных эффектов, вызванных амантадином. Тиазиды могут уменьшать почечное выведение цитотоксических лекарственных средств (например циклофосфида, метотрексата) и усиливать их угнетающее действие на функции костного мозга.

### **Особенности применения.**

*Сниженное артериальное давление – пациенты с низким объемом крови.* Ирбетан-Н редко ассоциируется с симптоматическим уменьшением артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, у которых нет других факторов риска снижения артериального давления. Симптоматическое снижение артериального давления может возникать у пациентов, у которых вследствие интенсивной терапии диуретиками, ограниченного потребления соли с пищей, диареи или рвоты уменьшился объем крови и/или содержание натрия. Такие состояния должны корректироваться до начала лечения препаратом.

*Пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа и хроническим заболеванием почек.* Влияние ирбесартана на почечную и сердечно-сосудистую функцию не



было одинаковым во всех подгруппах, которые принимали участие в анализе, который проводился в рамках исследования, в котором принимали участие пациенты с хроническими заболеваниями почек на поздних стадиях. В частности, его преимущества оказались менее выраженными у женщин и у лиц, не принадлежавших к европеоидной расе.

*Стеноз почечных артерий – реноваскулярная гипертензия.* Существует повышенный риск возникновения тяжелой формы снижения артериального давления и почечной недостаточности, когда пациенты с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки лечатся ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина-II.

*Почечная недостаточность и трансплантация почек.* Если лекарственное средство применяют пациенты с нарушением функции почек, рекомендуется периодический мониторинг содержания кальция, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. Отсутствует опыт применения препарата пациентам, которым недавно была осуществлена трансплантация почек. Ирбетан-Н не следует применять пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин). У пациентов с нарушением функции почек может возникать азотемия, ассоциированная с тиазидными диуретиками. Коррекция дозы не нужна для пациентов с почечной недостаточностью, у которых клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин. Пациентам с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин, но  $< 60$  мл/мин) данная комбинация с фиксированной дозой должна применяться с осторожностью.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).* Двойная блокада РААС при сочетании лекарственного средства Ирбетан-Н с алискиреном не рекомендуется к применению из-за повышенного риска развития гипотензии, гиперкалиемии и изменений в функции почек. Одновременное применение лекарственного средства Ирбетан-Н с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам, больным диабетом, и пациентам с умеренным и тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

*Печеночная недостаточность.* С осторожностью тиазиды следует применять пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительные изменения баланса жидкости и электролитного баланса могут ускорить наступление печеночной комы. Отсутствует клинический опыт применения лекарственного средства Ирбетан-Н пациентам с печеночной недостаточностью.

При печеночных расстройствах и прогрессирующих заболеваниях печени тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку эти препараты могут вызвать внутрипеченочный холестаз, а даже минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы. Гидрохлортиазид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

*Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.* Как и при применении других сосудорасширяющих средств, специальные меры предосторожности необходимы относительно пациентов, страдающих стенозом аортального или митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

*Первичный альдостеронизм.* У пациентов с первичным альдостеронизмом, как правило, не возникает гипотензивного эффекта при применении средств, которые действуют путем

угнетения РАС. Поэтому применение лекарственного средства Ирбетан-Н данной категории пациентов не рекомендуется.

*Влияние на обмен веществ и эндокринную систему.* Во время терапии тиазидными диуретиками может нарушаться толерантность к глюкозе, а также могут проявляться признаки сахарного диабета, находящегося в латентной стадии. Возникает потребность в коррекции дозировки инсулина или пероральных гипогликемических препаратов для пациентов, больных диабетом.

Повышение уровней холестерина и триглицеридов связывают с терапией тиазидными диуретиками; однако при дозировке 12,5 мг гидрохлортиазида, которая содержится в препарате Ирбетан-Н, сообщали о минимальном эффекте или об отсутствии любого эффекта. У некоторых пациентов, получающих терапию тиазидными диуретиками, может возникать гиперурикемия или признаки подагры.

*Нарушение электролитного баланса.* Как и для любых пациентов, принимающих диуретики, через соответствующие промежутки времени необходимо периодически проверять уровень электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут вызывать нарушение баланса жидкости или электролитов (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Характерные признаки нарушения баланса жидкости или электролитов, на которые нужно обращать внимание – сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, боль или судороги мышц, мышечная слабость, снижение артериального давления, олигурия, тахикардия и такие желудочно-кишечные расстройства как тошнота или рвота.

Хотя гипокалиемию может развиваться при применении тиазидных диуретиков, параллельная терапия с применением ирбесартана может ослаблять гипокалиемию, которая возникает при применении диуретиков. Наиболее высокий риск развития гипокалиемии у пациентов с циррозом печени, интенсивным диурезом, у пациентов, которые перорально принимают ненадлежащие количества электролитов или параллельно проходят лечение с применением кортикостероидов или АКТГ. И наоборот, гиперкалиемию может возникать из-за присутствия ирбесартана в составе препарата Ирбетан-Н, особенно при наличии почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности, а также сахарного диабета. Рекомендуется надлежащий мониторинг содержания калия в сыворотке крови у пациентов, для которых существует такой риск. Необходима осторожность при совместном применении диуретиков, которые не выводят калий, и дополнительных препаратов калия или заменителей солей, которые содержат калий.

Свидетельств о том, что ирбесартан может ослаблять или предотвращать возникновение гипонатриемии вследствие применения диуретиков, нет. Дефицит хлорида в общем наблюдается в легкой форме и, как правило, не нуждается в лечении.

Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой и вызывают временное и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии известных расстройств кальциевого обмена. Выраженная форма гиперкальциемии может свидетельствовать о латентной стадии гиперпаратиреоза. Перед проведением анализов функции паращитовидной железы прием тиазидов необходимо прекратить. Существуют данные, что тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может приводить к возникновению гипомagneмии.

*Препараты лития.* Не рекомендуется одновременно применять литий и Ирбетан-Н.

*Антидопинговый контроль.* Гидрохлортиазид, который содержится в этом лекарственном средстве, может давать положительный аналитический результат при проведении антидопингового контроля.

*Общие предостережения.* При лечении с применением ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина-II, которые влияют на эту систему, у пациентов, сосудистый тонус и функция почек которых зависят главным образом от активности РААС (например у пациентов с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности или начальным заболеванием почек, включая стеноз почечных артерий), возможно возникновение острой гипотензии, азотемии, олигурии или острой почечной недостаточности.

Как и при применении любого антигипертензивного средства, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемическим сердечно-сосудистым заболеванием может приводить к инфаркту миокарда или инсульту. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазиду могут возникать у пациентов, у которых в анамнезе есть или отсутствуют аллергия или бронхиальная астма, однако они с большей достоверностью возникают у пациентов с такой патологией в анамнезе. Сообщали об обострении или активации системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков.

Сообщали о реакциях фоточувствительности при применении тиазидных диуретиков. Если во время лечения возникает реакция фоточувствительности, то рекомендуется прекратить лечение. Если повторное применение таких диуретиков считается необходимым, то рекомендуется защищать открытые участки тела от попадания солнечных лучей или искусственного излучения в УФ-спектре.

*Острая миопия и вторичная острая закрытоуголовая глаукома.* Лекарственные средства, содержащие сульфаниламид или его производные, могут вызвать идиосинкразию, которая приводит к транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Гидрохлортиазид является производным сульфаниламида, однако до сих пор сообщали только об отдельных случаях возникновения острой закрытоугольной глаукомы на фоне применения гидрохлортиазида. К симптомам этого заболевания относятся острое снижение остроты зрения или боль в глазах. Как правило, эти симптомы развиваются через несколько часов или несколько недель после начала терапии этим лекарственным средством. Если оставить острую закрытоугольную глаукому без лечения, это может привести к необратимой потере зрения у пациента. При обнаружении такого симптома прежде всего следует как можно быстрее отменить терапию этим препаратом. Если после этого внутриглазное давление остается неконтролируемым, можно рассмотреть целесообразность медикаментозного или хирургического лечения. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать наличие в анамнезе аллергии на сульфаниламид или пенициллин.

*Влияние гидрохлортиазида на результаты лабораторных анализов:*

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение препаратом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидной железы;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

*Немеланомный рак кожи.* Результаты двух последних фармакоэпидемиологических исследований (согласно датским общенациональным источникам информации, включая

датский реестр случаев рака и государственный реестр назначенных лекарств) показали совокупную дозозависимую связь между применением гидрохлортиазида и возникновением базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может быть причиной развития данных патологий. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на предмет новых очагов поражения, а также изменений в уже существующих и сообщать о любых подозрительных поражениях кожи.

Подозрительные поражения кожи подлежат гистологическому исследованию при помощи биопсии.

Пациентам следует рекомендовать ограничить нахождение под солнечными лучами и УФ-лучами и использовать надлежащую защиту при нахождении под солнечными лучами и УФ-лучами с целью минимизации риска рака кожи.

Целесообразность применения гидрохлортиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов с раком кожи в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»).

**Лактоза.** Лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, которая наблюдается редко, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы нельзя принимать это лекарственное средство.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

**Беременность.** В период беременности применение лекарственного средства противопоказано. При диагностировании беременности следует немедленно прекратить лечение с применением АРА II, и, если нужно, альтернативную терапию.

**Кормление грудью.** В период кормления грудью применение лекарственного средства Ирбетан-Н противопоказано.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводили. Исходя из фармакодинамических свойств лекарственного средства, его влияние на эту способность маловероятно. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами нужно учитывать, что во время лечения артериальной гипертензии может возникать сонливость или утомляемость.

### **Способ применения и дозы.**

Лекарственное средство применять 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

При клинической целесообразности может рассматриваться возможность непосредственного перехода от монотерапии до фиксированных комбинаций:

Ирбетан-Н 150 мг/12,5 мг можно применять пациентам, артериальное давление которых не контролируется надлежащим образом самим гидрохлортиазидом или ирбесартаном в дозе 150 мг;

Ирбетан-Н 300 мг/12,5 мг можно применять пациентам, артериальное давление которых недостаточно контролируется ирбесартаном в дозе 300 мг или препаратом Ирбетан-Н 150 мг/12,5 мг.

При необходимости Ирбетан-Н может применяться с другими антигипертензивными лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Почечная недостаточность.* Из-за присутствия в составе гидрохлортиазида лекарственное средство не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). При лечении таких пациентов предпочтение отдается петлевым диуретикам, а не тиазидам. Для пациентов с почечной недостаточностью, клиренс креатинина у которых <sup>3</sup> 30 мл/мин, коррекция дозы не нужна.

*Печеночная недостаточность.* Ирбетан-Н не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Пациентам с печеночной недостаточностью тиазиды нужно применять с осторожностью. Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы препарата не нужна.

*Пациенты пожилого возраста.* Для пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции дозы.

*Дети.*

Лекарственное средство не рекомендуется для применения детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности.

### ***Передозировка.***

Отсутствует специальная информация о лечении передозировки препаратом Ирбетан-Н. Пациент должен проходить тщательный мониторинг, а лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Лечение зависит от времени, которое прошло с момента применения средства, и тяжести симптомов. Меры, которые предусматриваются, включают индукцию рвоты и/или промывание желудка. При лечении передозировки может быть полезным прием активированного угля. Необходимо часто контролировать уровни электролитов и креатинина в сыворотке крови. При возникновении артериальной гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение, быстро применить солевые растворы и провести восполнение объема жидкости.

Наиболее вероятными проявлениями передозировки ирбесартана считаются артериальная гипотензия и тахикардия; также возможна брадикардия.

Передозировку гидрохлортиазидом связывают с выведением электролитов (гипокалиемией, гипохлоремией, гипонатриемией) и обезвоживанием вследствие интенсивного диуреза. Наиболее вероятные признаки и симптомы передозировки – тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к возникновению мышечных спазмов и/или усиливать сердечную аритмию из-за параллельного применения гликозидов наперстянки или некоторых противоаритмических лекарственных средств.

Ирбесартан с помощью гемодиализа не выводится. Объем, в котором гидрохлортиазид выводится с помощью гемодиализа, не установлен.

### ***Побочные реакции.***

#### ***Комбинация ирбесартан/гидрохлортиазид.***

У пациентов с артериальной гипертензией, получавших различные дозы ирбесартана/ гидрохлортиазид (диапазон от 37,5 мг/6,25 мг до 300 мг/25 мг), чаще наблюдались головокружение, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, нарушение мочеиспускания, повышение уровня азота мочевины крови, креатинкиназы и креатинина.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, сыпь, крапивницу.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* потеря сознания, артериальная гипотензия, тахикардия, отеки, изменения на ЭКГ, ортостатическая гипотензия, гиперемия.

*Со стороны нервной системы:* головокружение, ортостатическая головная боль, головная боль.

*Со стороны органов слуха:* ощущение шума/звона в ушах, вертиго.

*Со стороны системы дыхания:* кашель.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, рвота, диарея, изжога, боль в животе, диспепсия, дисгевзия.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нарушение мочеиспускания, нарушение функции почек, включая отдельные случаи почечной недостаточности у пациентов, у которых существует такой риск.

*Со стороны костно-мышечной системы:* отек конечностей, артралгия, миалгия.

*Со стороны обмена веществ:* гиперкалиемия.

*Общие расстройства:* повышенная утомляемость, сухость во рту, астения.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* желтуха, гепатит, нарушение функции печени.

*Со стороны репродуктивной системы:* нарушение половой функции, изменения либидо.

*Со стороны кожи:* зуд, лейкоцитокластический васкулит.

*Лабораторные исследования:* повышение содержания азота мочевины в крови (АСК), креатинина и креатинкиназы, снижение содержания калия и натрия в сыворотке крови.

*Отдельные компоненты.*

Ниже указаны побочные реакции, связанные с отдельными компонентами лекарственного средства Ирбетан-Н, ирбесартаном и гидрохлортиазидом, которые применяли отдельно.

*Побочные реакции, о которых сообщали на фоне применения только ирбесартана*

*Общие нарушения:* боль в грудной клетке.

У пациентов с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией поздних стадий, которые лечились ирбесартаном, наблюдалось уменьшение уровня гемоглобина, которое не было клинически значимым.

*Побочные реакции, о которых сообщали на фоне применения только гидрохлортиазида*

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердечные аритмии, ортостатическая артериальная гипотензия, постуральная гипотензия, некротизирующий ангиит.

*Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* апластическая анемия, угнетение функции костного мозга, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны нервной системы:* вертиго, парестезия, необдуманные действия, беспокойство, головная боль, судороги, спутанность сознания.

*Со стороны органов зрения:* временное помутнение зрения, ксантопсия, острая миопия и вторичная закрытоуголовая глаукома.

*Со стороны системы дыхания:* респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких).

*Со стороны пищеварительного тракта:* панкреатит, анорексия, диарея, запоры, раздражение слизистой оболочки желудка, сialоденит, потеря аппетита, сухость во рту, ощущение жажды, тошнота, рвота, холецистит.

*Со стороны мочевыделительной системы:* интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность.

*Со стороны кожи:* анафилактические реакции, в том числе шок, токсический эпидермальный некролиз, некротический ангиит (васкулит, кожный васкулит); кожные реакции, подобные заболеванию красной волчанкой; рецидив кожной красной волчанки, реакции фоточувствительности, сыпь, крапивница, пурпура, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны костно-мышечной системы:* слабость, мышечные спазмы и боль.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха).

*Со стороны психики:* депрессия, нарушение сна, дезориентация, сонливость, нервозность, изменения настроения.

*Лабораторные показатели:* нарушение электролитного баланса (включая гипокалиемию и гипонатриемию); гиперурикемия, что может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания; глюкозурия; гипергликемия; повышение уровня холестерина и триглицеридов; снижение глюкозотолерантности, что может вызвать манифестацию латентного сахарного диабета; гипохлоремический алкалоз, что может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому.

*Общие нарушения:* лихорадка, истощение, половые расстройства.

Дозозависимые побочные эффекты гидрохлортиазида (в частности нарушение электролитного баланса) могут усиливаться при титровании дозы гидрохлортиазида.

*Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы).* Частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

*Описание выделенных побочных реакций*

Немеланомный рак кожи: согласно данным эпидемиологических исследований, наблюдается зависимость возникновения немеланомного рака кожи от совокупной дозы гидрохлортиазида (совокупный доза-эффект) (см. раздел «Особенности применения»).

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).



