

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ІРБЕТАНН**

**(IRBETAN-N)**

**Склад:**

*діючі речовини:* 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 крапель 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 виявляє 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 А<sub>1</sub>) селективної дії. Він може блокувати всі дії ангіотензину-II, які забезпечуються рецептором А<sub>1</sub>. Незалежно від джерела або способу синтезу ангіотензину-II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину-II (А<sub>1</sub>) стає причиною підвищення рівнів реніну і рівнів ангіотензину-II в плазмі крові, а також зменшення концентрації альдостерону в 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. Ймовірно, через блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при одночасному застосуванні ірбесартану існує тенденція до компенсації втрати калію. При застосуванні гідрохлортіазиду діурез розпочинається 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 в межах діапазону терапевтичних доз. Додавання 12,5 мг гідрохлортіазиду до 300 мг ірбесартану один 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 13,6/1,5 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 один 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 смертності не вивчався. Дані епідеміологічних досліджень показали, що при довготривалому лікуванні із застосуванням гідрохлортіазиду зменшується ризик захворюваності й смертності 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, значно менша. Коли ірбесартан застосовується 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 %; його підтверджений об'єм розподілу становить 0,83-1,14 л/кг.

Ірбесартан показує лінійну і пропорційну дозуванню фармакокінетику в рамках діапазону доз від 10 до 600 мг. Спостерігалось збільшення всмоктування при дозах, менших від 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 в плазмі крові після повторного прийому добової дози. В рамках дослідження дещо вищі рівні концентрації ірбесартану в 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 сполученню з глюкуронідами і окисненню. Основний метаболіт, який перебуває в 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  $^{14}\text{C}$  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 потрапляє у грудне молоко.

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

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

## **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 препарату або до похідних сульфонамідів (гідрохлортіазид – похідне сульфонамідів), тяжкий ступінь ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв), стійка форма гіпокаліємії, гіперкальціємія, тяжка форма печінкової недостатності, цироз печінки і холестаза.

### **Особливі заходи безпеки.**

**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.

**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 ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністами рецепторів ангіотензину-II.

**Ниркова недостатність і трансплантація нирок** Коли препарат застосовується пацієнтами 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 тiazидними 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.

**Печінкова недостатність** З обережністю тiazиди 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 препарату Ірбетан-Н пацієнтами з 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 ренін-ангіотензинової системи. Тому застосування препарату Ірбетан-Н даній категорії пацієнтів не рекомендується.

Вплив на обмін речовин і 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 в препараті Ірбетан-Н, повідомлялося 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 спричинити 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 судороги 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 із застосуванням ірбесартану може послаблювати гіпокаліємію, яка виникає при застосуванні діуретиків.

Найвищий ризик розвитку гіпокаліємії у пацієнтів з 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 в складі препарату Ірбетан-Н, особливо за 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 в легкій формі як правило, лікування не потребує.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію з сечею і спричиняють тимчасове і незначне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові за 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.

Літій Не рекомендується одночасно застосовувати літій та Ірбетан-Н.

Антидопінговий контроль. Гідрохлортіазид, який міститься в препараті, може дати позитивний результат при проведенні антидопінгового контролю.

Загальні застережні заходи При лікуванні із застосуванням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або антагоністів рецепторів ангіотензину-II, які впливають на цю систему, у пацієнтів, судинний тонус і функція нирок яких залежать головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у пацієнтів з 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. Повідомлялося про загострення або активацію системного червоного вовчака при застосуванні тіазидних діуретиків.

Повідомлялося про реакції фоточутливості при застосуванні тiazидних 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 сонячного проміння або штучного випромінювання в УФ-спектрі.

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Інші антигіпертензивні препарати Антигіпертензивний ефект препарату Ірбетан-Н може посилюватися за рахунок одночасного прийому інших антигіпертензивних засобів. Ірбесартан і гідрохлортiazид (у дозах до 300 мг ірбесартану/25 мг гідрохлортiazиду) безпечно застосовувалися 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 тiazидними діуретиками, якщо тільки заздалегідь не було усунуто зменшення об'єму крові.

Літій Повідомлялося про тимчасові підвищення рівня концентрації літію в сироватці крові і токсичності під час одночасного застосування літію з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. На цей час повідомлялося про дуже рідкісні випадки подібних ефектів при застосуванні ірбесартану. Крім того, тiazиди 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 гідрохлортiazиду пом'якшується ефектом збереження калію за рахунок ірбесартану. Однак вважається, що цей вплив гідрохлортiazиду на рівень калію в сироватці крові можливий за рахунок інших лікарських засобів, пов'язаних зі втратою калію і гіпокаліємією (наприклад інших діуретиків, які виводять калій, послаблюючих засобів, амфотерицину, карбенексолону, пеніциліну G натрію). І навпаки, виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які пригнічують ренін-ангіотензинову систему, 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 в 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 в сироватці крові Рекомендується періодичний моніторинг вмісту калію в сироватці крові, коли препарат застосовують одночасно з лікарськими засобами, токсичність яких підвищується при порушенні вмісту калію в сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки, антиаритмічні засоби).

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

Як і з інгібіторами АПФ, одночасне застосування антагоністів ангіотензину-II і нестероїдних протизапальних засобів може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливе виникнення гострої ниркової недостатності і підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з 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 в процесі лікування.

Додаткова інформація про взаємодію ірбесартану За даними досліджень, фармакокінетика ірбесартану гідрохлортiazидом не порушується. Ірбесартан головним чином виводиться СYP2C9 і меншою мірою – за рахунок глюкуронізації. Істотної фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії не спостерігалось, коли ірбесартан застосовувався 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.

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

*Спирт*: може спричинитися ортостатична гіпотензія.

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

*Холестирамінові і холестиполові смоли*: в присутності аніонних обмінних смол порушується всмоктування гідрохлортіазиду.

*Кортикостероїди, АКГГ*: зменшення об'єму електролітів, особливо може посилюватися гіпокаліємія.

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

*Нестероїдні протизапальні засоби*: застосування нестероїдних протизапальних засобів може у деяких пацієнтів зменшувати діуретичний, натрійуретичний і 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 підсилюватися 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 спільному 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.

*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.**

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*. Протягом I триместру вагітності застосування антагоністів рецепторів ангіотензину-II (АРАII) не рекомендується. Застосування АРА II протипоказане протягом II і III триместрів вагітності.

Тіазиди проникають через плацентарний бар'єр і потрапляють до пуповинної крові. Вони можуть спричинити зменшення плацентарної перфузії, порушення вмісту електролітів у плода і, можливо, інші реакції, які спостерігаються у дорослих. При застосуванні тіазидів вагітним повідомлялося про випадки тромбоцитопенії у новонароджених або жовтяниці у плода або новонародженого. Оскільки препарат містить гідрохлортіазид, не рекомендується його застосування протягом першого триместру вагітності. Перед запланованою вагітністю потрібно перейти на відповідне альтернативне лікування, яке має профіль безпеки, визнаний для застосування при вагітності.

*Годування груддю*. Під час годування груддю застосування препарату Ірбетан-Н протипоказане.

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

Дослідження впливу на здатність керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами не проводилися. Виходячи з фармакодинамічних властивостей препарату, його вплив на цю здатність малоімовірний. 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.**

Препарат застосовують 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 препарат не рекомендується пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). У разі лікування таких пацієнтів перевага надається петльовим діуретикам, а не тіазидам. Для пацієнтів з 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 тіазида 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.** Препарат не рекомендується для застосування дітям через недостатність даних про безпеку і 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, в якому гідрохлортіазид виводиться за допомогою гемодіалізу, не встановлений.

### **Побічні реакції.**

**З боку травної системи та обміну речовин:** нудота та блювання; діарея; диспепсія, дисгевзія, гіперкаліємія, порушення електролітного балансу (включаючи гіпокаліємію і гіпонатріємію), гіперурикемія, глюкозурія, гіперглікемія, підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів, панкреатит, анорексія, запори, подразнення слизової оболонки шлунка, сіаладеніт, втрата апетиту.

**З боку нервової системи:** запаморочення; ортостатичне запаморочення; головний біль, шум у вухах, парестезія, невважені дії, занепокоєння, депресія, порушення сну.

**З боку системи дихання:** кашель, ускладнення дихання (включаючи пневмоніт і набряк легенів).

**З боку нирок та сечовидільної системи:** порушення сечовиділення; порушення функції нирок (включаючи окремі випадки ниркової недостатності у пацієнтів з групи ризику), інтерстиціальний нефрит.

**З боку шкіри і підшкірних тканин:** реакції підвищеної чутливості (включаючи ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янку), анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз, некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт), шкірні реакції (подібні до захворювання на червоний вовчак), рецидив шкірного червоного вовчака, реакції фоточутливості.

**З боку серцево-судинної системи:** втрата свідомості, зменшення артеріального тиску, тахікардія, набряк, почервоніння; серцеві аритмії, постуральна гіпотензія.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:* набряк кінцівок; артралгія, міалгія, слабкість, м'язові спазми.

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

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

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

*З боку органів зору:* тимчасове помутніння зору, ксантопсія.

*Загальні порушення:* стомлюваність; біль у грудній клітці/грудячка.

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

**Термін придатності.** 2 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.** ПАТ «Київський вітамінний завод».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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

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