

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170340/20190213/14
Разрешение №	67297-9 10-12-2024
Датум на издана	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КОНВЕРИД 150 mg/ 12,5 mg филмирани таблетки
CONVERIDE 150 mg/12,5 mg film-coated tablets

КОНВЕРИД 300 mg/ 12,5 mg филмирани таблетки
CONVERIDE 300 mg/12.5 mg film-coated tablets

КОНВЕРИД 300 mg/ 25 mg филмирани таблетки
CONVERIDE 300 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

КОНВЕРИД 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

КОНВЕРИД 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

КОНВЕРИД 300 mg/25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат

КОНВЕРИД 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 39,50 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

КОНВЕРИД 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 91,5 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

КОНВЕРИД 300 mg/25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 79,0 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

КОНВЕРИД 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, изпъкнали филмирани таблетки с диаметър 9,5 mm.

КОНВЕРИД 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки са розови, изпъкнали, продълговати филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и надпис „МС” от другата страна, с размер 17,5 x 8 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

КОНВЕРИД 300 mg/25 mg филмирани таблетки са бели, изпъкнали, продълговати филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и надпис „МС” от другата страна, с размер 17,5 x 8 mm.



Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелно приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

КОНВЕРИД може да се приема веднъж дневно с или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е. ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо при директното преминаване от монотерапия към фиксирани комбинации, може да се има предвид следната:

- КОНВЕРИД 150 mg/ 12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които кръвното налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно приложение на хидрохлоротиазид или 150 mg ирбесартан.
- КОНВЕРИД 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол при приложение на 300 mg ирбесартан или КОНВЕРИД 150 mg/12,5 mg.
- КОНВЕРИД 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол при приложение на КОНВЕРИД 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчват дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид веднъж дневно. Когато е необходимо КОНВЕРИД може да се приема съвместно с други антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, КОНВЕРИД не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 30 ml/min). При тази популация за предпочитане са бримковите пред тиазидните диуретици. Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, при които креатининовият клирънс е ≥ 30 ml/min (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Чернодробно увреждане

КОНВЕРИД не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тиазидните диуретици трябва да бъдат прилагани с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция. Не се изисква адаптиране на дозата КОНВЕРИД при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква адаптиране на дозата КОНВЕРИД при пациенти в напреднала възраст.



Педиатрична популация

КОНВЕРИД не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като неговата безопасност и ефикасност не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други, производни на сулфонамидите, вещества (хидрохлоротиазид е вещество, производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точка 4.4 и точка 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременната употреба на Конверид с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

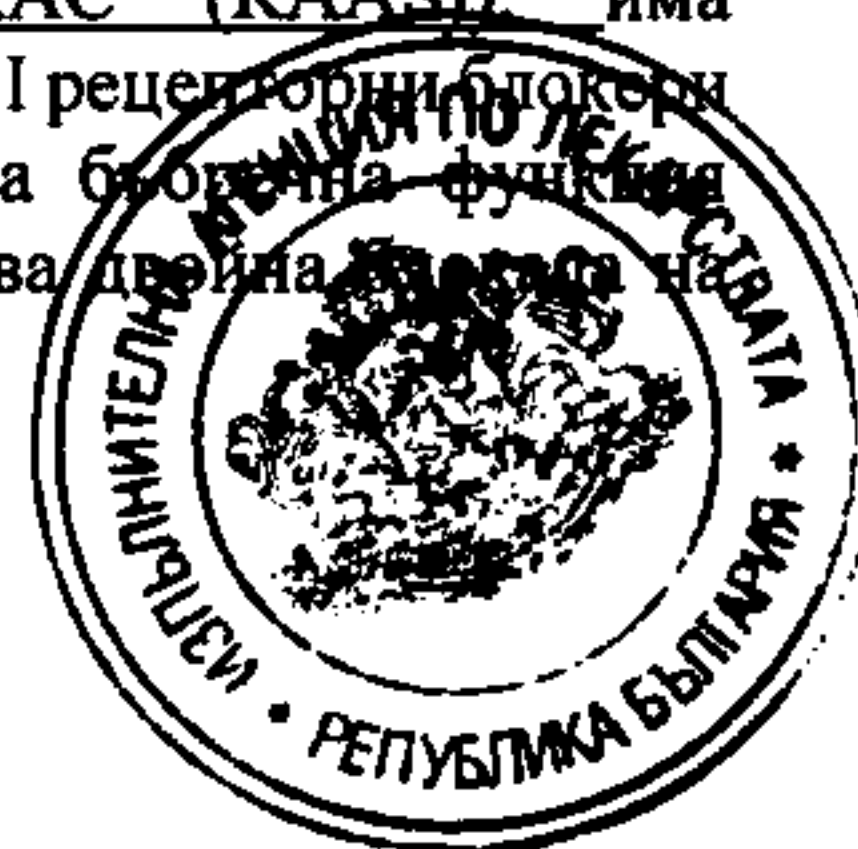
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем: КОНВЕРИД рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с КОНВЕРИД.

Стеноза на бъбречната артерия – Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек са подложени на лечение с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Независимо, че не е документиран при употребата на КОНВЕРИД, трябва да се очаква подобен ефект.

Бъбречна недостатъчност и бъбречна трансплантация: когато КОНВЕРИД се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калия, креатинина и пикочната киселина. Няма опит при употреба на КОНВЕРИД при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. КОНВЕРИД не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3). При пациенти с увредена бъбречна функция може да се появи свързана с тиазидните диуретици азотемия. Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, при които креатининовият клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$. Въпреки това, при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$, но $< 60 \text{ ml/min}$) тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с внимание.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС (RAAS)): има доказателства, че едновременната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойна блокада на



РААС чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вижте точки 4.5 и 5.1). Ако терапията с двойна блокада се счита за абсолютно необходима, това трябва да се извършва само под наблюдението на специалист и при често наблюдение отблизо на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да бъдат прилагани с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс могат да предизвикат чернодробна кома. Няма клиничен опит при употреба на КОНВЕРИД при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при другите вазодилататори се изисква специално внимание при пациентите, страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин системата. Поради тази причина при тях не се препоръчва употребата на КОНВЕРИД.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишен холестерол и триглицериди; въпреки това при доза от 12,5 mg, съдържаща се в КОНВЕРИД са съобщавани минимални или никакви ефекти. При някои пациенти на лечение с тиазиди може да се появи хиперурикемия или обострена подагра.

Електролитен дисбаланс: както при всеки пациенти на лечение с диуретик, препоръчително е на определени интервали периодично да се проследява нивото на серумните електролити.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат воден или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния и електролитния дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане.

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици е възможна появата на хипокалиемия, съвместното приложение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-висок при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, приемащи съвместно кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради наличието на ирбесартан в КОНВЕРИД, може да се появи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациенти в риск се препоръчва адекватно мониториране на серумния калий. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта трябва да се прилагат с внимание при употребата на КОНВЕРИД (вж. точка 4.5).



Няма доказателства, че ирбесартан може да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций с урината и да доведат до едновременно и леко повишаване на нивата на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калцевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазиди трябва да бъде преустановено преди провеждане на изследвания на паратиреоидната функция.

Тиазидите доказано повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да има за резултат хипомагнезиемия.

Литий: комбинацията от литий и КОНВЕРИД не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Общи: при пациентите, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (например пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, които повлияват тази система се асоциира с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.5). Както и при употребата на други антихипертензивни агенти, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлортиазид могат да се появят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с анамнеза за такива заболявания.

При употребата на тиазидни диуретици са докладвани случаи на поява или обостряне на системен еритематозен лупус.

При употребата на тиазидни диуретици са докладвани случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появят реакции на фоточувствителност се препоръчва лечението да бъде преустановено. Ако се счита за необходимо повторно започване на прием на диуретик се препоръчва изложените на слънце или изкуствена UVA светлина части да се предпазват.

Бременност: лечение с ангиотензин-II рецепторни антагонисти (AIIRAs) не трябва да се инициира по време на бременност. Освен ако продължителното лечение с ангиотензин-II рецепторни антагонисти не е наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременността лечението с ангиотензин-II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е подходящо, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точка 4.3 и точка 4.6).

Хороидален излив, остра миопатия и вторична остра закритоъгълна глаукома: сулфонамидните лекарствени продукти или производните на сулфонамиди лекарства могат да причинят реакция на идиосинক্রазия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопатия и остра закритоъгълна глаукома. Независимо, че хидрохлортиазид е сулфонамид, до момента са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома при неговата употреба. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици след започване на лечението.



Нелекувана острата закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първичното лечение се изразява във възможно най-бързо преустановяване приема на лекарството. Може да се наложи да се обмислят незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома могат да включват и анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Немеланомен рак на кожата: В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм на развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност: След прием на хидрохлоротиазид се наблюдават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряан приемът на КОНВЕРИД и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни агенти: антихипертензивният ефект на КОНВЕРИД може да бъде засилен при съвместна употреба с други антихипертензивни агенти. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са приемани безопасно с други антихипертензивни агенти включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да има за резултат хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с ирбесартан с или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обемът на течности не е коригиран първо (вж. точка 4.4).



Алискирен-съдържащи продукти или АСЕ инхибитори: Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий: при съвместно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са докладвани случаи на обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност. До момента сходни ефекти са докладвани много рядко при употребата на ирбесартан. В допълнение, тиазидите понижават бъбречния клирънс на литий, поради което употребата на КОНВЕРИД може да повиши риска от литиева токсичност. Поради тази причина не се препоръчва съвместното приложение на литий и КОНВЕРИД (вж. точка 4.4). Ако подобна комбинация е доказано необходима се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калия: понижавания съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от съхраняващия калий ефект на ирбесартан. Освен това, може да се очаква този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (например други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита при употреба на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин системата, съвместната употреба с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (например хепарин натрий) може да доведе до повишени нива на серумен калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушения на серумния калий: препоръчва се периодично проследяване на серумния калий, когато КОНВЕРИД се приема съвместно с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения на серумния калий (например сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: когато ангиотензин-II антагонисти се приемат съвместно с нестероидни противовъзпалителни средства (например селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСВПС) може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Както и при АСЕ инхибиторите, съвместната употреба на ангиотензин-II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна е остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Такива комбинации трябва да се прилагат с внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да приемат достатъчно течности, като е необходимо и проследяване на бъбречната функция след започване на съвместна терапия и периодично след това.

Репаглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при съвместното приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетно лечение като репаглинид (вж. точка 4.4).



Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: в клиничните проучвания фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно от CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия, когато ирбесартан е приеман съвместно с варфарин, лекарствен продукт, метаболизиран от CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при съвместно приложение на ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: когато се приемат съвместно, следните лекарствени продукти могат да си взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални агенти и инсулини): може да се наложи адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Холестирамин и холестиполови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. КОНВЕРИД трябва да се приема поне един час преди или четири часа след тези лекарства.

Кортикостероиди, АКХТ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен.

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагниемия благоприятства появата на дигиталис индуцирана сърдечна аритмия (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства: приемът на нестероидни противовъзпалителни средства може да понижи диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти.

Пресорни амини (например норадrenalин): ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не до степен, в която да се изключи възможността за тяхната употреба.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (например тубокурарин): ефектът на недеполяризиращите скелетно-мускулни релаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да се наложи адаптиране на дозата на лекарствените продукти за лечение на подагра, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да се наложи повишаване на дозата пробенецид или сулфинпиразон. Съвместното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол.

Калциеви соли: тиазидните диуретици могат да повишат нивата на серумен калций поради понижена екскреция. Ако е наложително предписването на калциеви добавки или калций-съхраняващи лекарствени продукти (лечение с Витамин Д), нивата на серумен калций трябва да бъдат мониториран и, ако е необходимо, дозата да бъде коригирана.

Карбамазепин: съвместното приложение на карбамазепин и хидрохлоротиазид се асоциира с риск от симптоматична хипонатриемия. Електролитите трябва да бъдат проследявани по време на съвместното приложение. Ако е възможно, трябва да се прилага друг клас диуретици.



Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде повишен от тиазидите. Антихолинергичните агенти (например атропин, бепериден) могат да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите могат да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин-II рецепторни антагонисти (AIIRA):

Употребата на ангиотензин-II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин-II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър от бременността не са убедителни. Въпреки това не може да се изключи слабо повишение на риска. Независимо, че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания върху риска с ангиотензин-II рецепторни антагонисти (AIIRA), подобни рискове може да съществуват и при този клас лекарства. Освен ако продължителната терапия с ангиотензин-II рецепторни антагонисти не се счита за необходима, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременността, лечението с ангиотензин-II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, трябва да бъде започнато алтернативно лечение.

Известно е, че експозиция на ангиотензин-II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър от бременността предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако е налице експозиция на ангиотензин-II рецепторни антагонисти от втория триместър на бременността се препоръчва ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин-II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат проследявани отблизо за хипотония (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Опитът с употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър е ограничен. Данните от проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър от бременността може да предизвика фетоплацентарна перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да бъде прилаган при гестационен едем, гестационна хипертензия или прееклампсия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия без благоприятен ефект върху хода на болестта.



Хидрохлоротиазид не трябва да бъде прилаган при есенциална хипертония при бременни жени, с изключение на редките случаи, в които не е възможно използването на друго лечение.

Тъй като КОНВЕРИД съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва през първия триместър от бременността. При планиране на бременност пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене

Ангиотензин-II рецепторни антагонисти (АПРА):

Тъй като няма налична информация за употребата на КОНВЕРИД при кърмене, КОНВЕРИД не се препоръчва, а алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност при кърмене е за предпочитане, особено при кърмене на новородени или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболите се екскретират в кърмата при хора.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскретиране на ирбесартан или неговите метаболити в кърмата (за допълнителна информация вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата при хора в малки количества. Във високи дози тиазидите водат до интензивна диуреза и могат да потиснат производството на кърма. Употребата на КОНВЕРИД при кърмене не се препоръчва. Ако КОНВЕРИД се прилага при кърмене, дозите трябва да са възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета при третирани с него плъхове и тяхното потомство до дозови нива, които причиняват първите симптоми на токсичност при техните родители (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните си свойства е малко вероятно КОНВЕРИД да повлияе способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе под внимание, че при лечение на хипертония понякога могат да се появят замаяност и отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Комбинации ирбесартан/ хидрохлоротиазид:

От 898 пациенти с хипертония, приемали различни дози ирбесартан/ хидрохлоротиазид (в диапазона 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани проучвания, 29.5% от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са били замаяност (5.6%), умора (4.9%), гадене/ повръщане (1.8%) и нарушено уриниране (1.4%). В допълнение, често по време на клиничните проучвания при тези пациенти са наблюдавани повишени уреен азот в кръвта (BUN) (2.3%), креатинин киназа (1.7%) и креатинин (1.1%).

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, наблюдавани при спонтанни съобщения и плацебо-контролирани проучвания.

Честотата на нежеланите реакции, изброени по-долу е определена както следва: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); изключително редки ($< 1/10\,000$).



(< 1/10,000). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

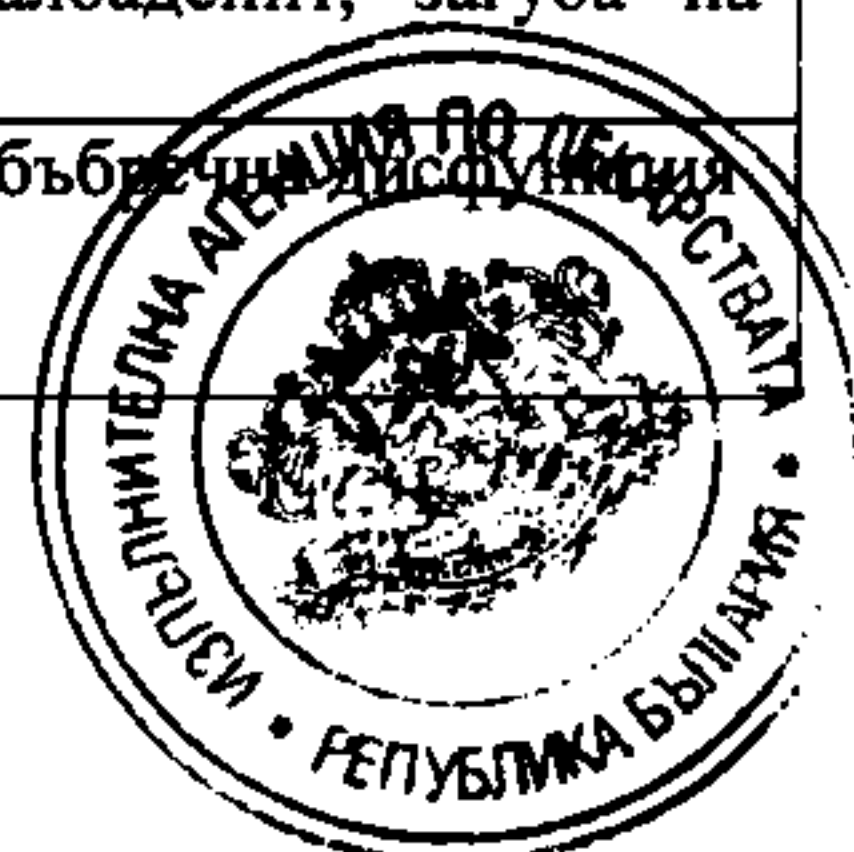
Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани проучвания и от спонтанни съобщения *		
<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишени уреен азот в кръвта (BUN), креатинин и креатинин киназа
	Нечести:	понижен серумен калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, едем
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	ортостатична замаяност
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	тинитус
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Гастроинтестинални нарушения:</i>	Чести:	гадене/ повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, дисгеузия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително изолирани случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти в риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	артралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	зачервяване
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	реакции на свръхчувствителност като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести:	жълтеница
	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, променен либидо



Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към нежеланите реакции, посочени по-горе за комбинирания продукт са докладвани и други нежелани реакции с отделните съставки, които могат да бъдат потенциални реакции и при ирбесартан/ хидрохлоротиазид. Таблици 2 и 3 по-долу описват нежеланите реакции, докладвани с всяка от съставките на ирбесартан/ хидрохлоротиазид.

Таблица 2: Нежелани реакции при самостоятелно приложение на ирбесартан		
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота:	тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	болка в гърдите
<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота:	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	С неизвестна честота:	хипогликемия

Таблица 3: Нежелани реакции при самостоятелност приложение на хидрохлоротиазид		
<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушения на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишени холестерол и триглицериди
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, потискане на костния мозък, неутропения/ агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено зрение, ксантопсия, остра миопатия и вторична остра закрытоъгълна глаукома, хороидален излив
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	Много редки	остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вижте точка 4.4)
	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Гастроинтестинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалоаденит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция



Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), реакции, подобни на кожен еритематозен лупус, реактивиране на кожен еритематозен лупус, реакции на фоточувствителност, обрив, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	С неизвестна честота:	слабост, мускулни спазми
Съдови нарушения:	С неизвестна честота:	постурална хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	С неизвестна честота:	треска
Хепатобилиарни нарушения:	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Психични нарушения:	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота:	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Дозозависимите нежелани реакции при хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) могат да се засилят при титрирането на дозата хидрохлоротиазид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не е налична специфична информация по отношение на лечението при предозиране с ирбесартан/ хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да бъде проследяван отблизо, а лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Лечението зависи от времето на прием и тежестта на симптомите. Препоръчва се индуцирано повръщане и/ или стомашен лаваж. Активният въглен може да е от полза при предозиране. Серумните електролити и креатининът трябва да бъдат често проследявани.



на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и своевременно да се предприеме обемно и електролитно заместване.

Най-вероятните прояви на предозиране с ирбесартан може да се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид се асоциира с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, предизвикана от засилена диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да причини мускулни спазми и/или изяви сърдечни аритмии, свързани със съвместната употреба със сърдечни гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид чрез хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинация

АТС код: C09DA04.

Механизъм на действие

КОНВЕРИД е комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези два компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, който понижава кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен антагонист (тип AT1). Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT1 рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм на ангиотензин-II (AT1) рецепторите има за резултат повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят съществено при самостоятелен прием на ирбесартан в рамките на препоръчаните дози при пациенти без риск от електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4 и точка 4.5). Ирбесартан не инхибира АКЕ (киназа-II), ензимът, който генерира ангиотензин-II и разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е изцяло известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на електролитната реабсорбция, като директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид понижава плазмения обем, повишава плазмената активност на ренина, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и понижава серумните концентрации на калий. Предполага се, че чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, едновременно приложение на ирбесартан води до предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на този тип диуретици. При прием на хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва в рамките на 2 часа, а максимален ефект обикновено се постига след около 6-8 часа, като действието продължава приблизително 6-12 часа.



При прием на терапевтични дози комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозозависимо адитивно понижение на кръвното налягане. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелно приложение на 300 mg ирбесартан има за резултат по-нататъшно понижение на диастоличното кръвно налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6.1 mm Hg (24 часа след прием). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид води до обща разлика с плацебо на систоличното и диастоличното налягане до 13.6/11.5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че пациенти, при които не е постигнат желания контрол при доза от 300 mg/12,5 mg от комбинацията, могат да се повлияят при титриране на дозата до 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижение както на систоличното (SBP), така и на диастоличното (DBP) кръвно налягане (13.3 и 8.3 mm Hg, респективно).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид веднъж дневно предизвиква систолично/ диастолично понижение на кръвното налягане (до 24 часа след прием) средно с 12.9/6.9 mm Hg в сравнение с плацебо при пациенти с лека до умерена хипертония. Максималният ефект се появява в рамките на 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид веднъж дневно поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижение от 15.8/10.0 mm Hg в сравнение с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от ирбесартан/ хидрохлоротиазид 150 mg/ 12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета е 68% и 76% за ирбесартан/ хидрохлоротиазид 150 mg/ 12,5 mg и 300 mg/ 12,5 mg, респективно. При 24-часово наблюдение върху ефекта на продукта не е било отчетено твърде голямо понижение на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижение на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, при които не се осъществява адекватен контрол при самостоятелен прием на 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систоличното/ диастоличното налягане от 11.1/7.2 mm Hg в сравнение с плацебо.

Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан в комбинация с хидрохлоротиазид е видим след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният ефект се постига след 6-8 седмици. При дългосрочни проучвания ефектът на ирбесартан/ хидрохлоротиазид е поддържан повече от една година. Въпреки че не са провеждани специални проучвания за влиянието на ирбесартан/ хидрохлоротиазид върху ребаунд хипертонията, такъв ефект не е наблюдаван нито при ирбесартан, нито при хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията от ирбесартан и хидрохлоротиазид върху заболяемостта и смъртността не е проучван. Епидемиологичните данни показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от заболяемост или смъртност при сърдечно-съдови заболявания.

Няма разлика в отговора на ирбесартан/ хидрохлоротиазид при разлики във възрастта и пола. Подобно на другите лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин системата, при пациентите с хипертония от черната раса се наблюдава отчетливо по-малък отговор на монотерапия с ирбесартан. Когато ирбесартан е приеман съвместно с ниска доза хидрохлоротиазид (например 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациенти от черната раса е сходен с отговора при бели пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ирбесартан/ хидрохлоротиазид като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP ≥ 110 mmHg) са оценени при многоцентрово, двойно-слепи, рандомизирано,



двойносляпо, активно контролирано, 8-седмично паралелно проучване. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 или на ирбесартан/ хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg, или на ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да се оцени отговора към по-ниска доза) след една седмица на ирбесартан/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg или 300 mg ирбесартан, респективно.

58% от участниците в проучването са мъже. Средната възраст на пациентите е 52.5 години, като 13% са ≥ 65 -годишна възраст, а само 2% са ≥ 75 -годишна възраст. 12% от пациентите страдат от диабет, 34% - от хиперлипидемия, а най-честото сърдечно-съдово състояние е стабилна ангина пекторис при 3.5% от участниците.

Основна цел на това проучване е да се съпостави съотношението на пациенти с контролирано SeDBP (SeDBP < 90 mmHg) през петата седмица от лечението. При 47.2% от пациентите, приемащи комбинацията е постигнато понижение на SeDBP < 90 mmHg в сравнение с 33.2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0.0005$). Средната стойност във всяка от групите на кръвното налягане е била 172/113 mmHg, като понижението SeSBP/SeDBP през петата седмица респективно е било 30.8/24.0 mmHg и 21.1/19.3 mmHg при ирбесартан/ хидрохлоротиазид и ирбесартан ($p < 0.0001$).

Видът и честотата на докладваните нежелани реакции при комбинацията са сходни с профила на нежелани реакции при пациентите на монотерапия. През 8-седмичния период на лечение не са докладвани случаи на синкоп в никоя от групите. При 0.6% и 0% от пациентите е докладвана хипотония, а при 2.8% и 3.1% от пациентите е докладвана замаяност респективно при комбинацията и монотерапията.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (RAAS)

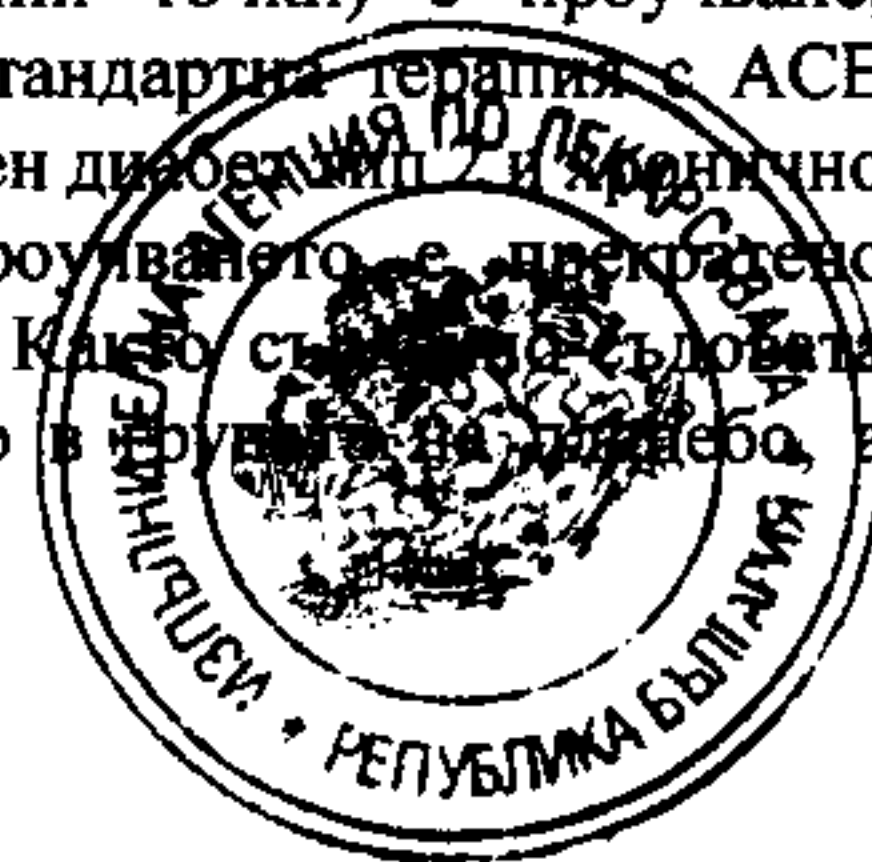
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и клинично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Като състояние съдбата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата за диуретици, а



представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000\text{ mg}$) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за ДКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определени от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000\text{ mg}$) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000\text{ mg}$) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Съвместното приложение на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката на никое от веществата.

Абсорбция

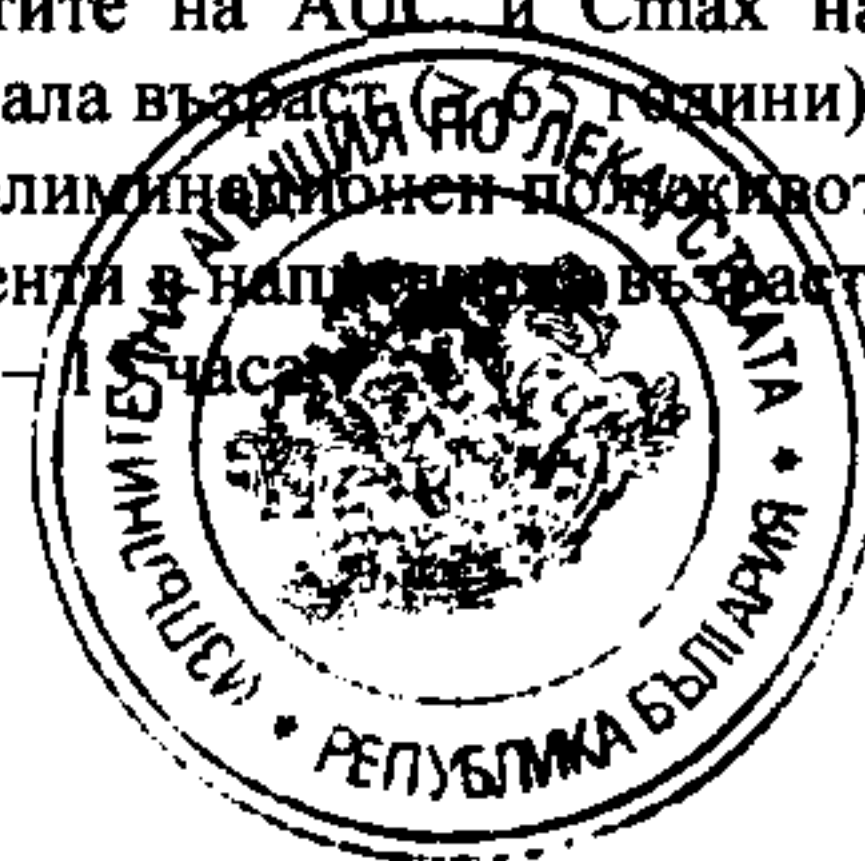
Ирбесартан и хидрохлоротиазид са перорално активни агенти и изявата на тяхната активност не изисква биотрансформация. След перорално приложение на ирбесартан/ хидрохлоротиазид абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80% съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Храната не повлиява бионаличността на ирбесартан/ хидрохлоротиазид. Пиковите плазмени концентрации се достигат 1.5 – 2 часа след перорално приложение на ирбесартан и 1 – 2.5 часа на хидрохлоротиазид.

Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни елементи е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 – 93 литра. Около 68% от хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0.83 – 1.14 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан проявява линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози в интервал от 10 mg до 600 mg. При перорално приложение на дози над 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция, като механизмът за това не е известен. Общият телесен и бъбречен клиръс са съответно 157 – 176 и 3.0 – 3.5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 – 15 часа. Стабилни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на лечение с една доза дневно. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан ($< 20\%$). При проучванията са наблюдавани по-високи в известна степен концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, няма разлика по отношение на елиминационния полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не се изисква адаптиране на дозата при жени. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан в известна степен са били по-високи при пациенти в напреднала възраст (65 години), отколкото при млади субекти (18 – 40 години). Въпреки това, крайният елиминационен полуживот не е променен съществено. Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира в диапазона 5 – 15 часа.



Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80 – 85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменен ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисляване. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (приблизително 6%). In vitro проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензим CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират през жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част – в изпражненията. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид не се метаболизира, но се елиминира бързо чрез бъбреците. Поне 61% от пероралната доза се елиминира непроменена в рамките на 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или при такива, подложени на диализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят съществено. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$ е докладвано, че елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят съществено. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/ хидрохлоротиазид

Потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/ хидрохлоротиазид след перорално приложение е оценена в проучвания с продължителност до 6 месеца при плъхове и макаци. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата при хора. Следните промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/ хидрохлоротиазид в дози $10 \text{ mg}/10 \text{ mg}$ и $90 \text{ mg}/90 \text{ mg}$ дневно са наблюдавани също и при самостоятелна употреба на отделните съставки и/ или са вторично възникнали в резултат от понижаването на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се в леко повишение на серумната концентрация на урея и креатинин и хиперплазия/ хипертрофия на юктагломерулния апарат, които са пряко следствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензин системата;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (еретроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са наблюдавани при малък брой плъхове при 6-месечно токсикологично проучване на ирбесартан 90 mg/kg /дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg /дневно и ирбесартан/ хидрохлоротиазид $10 \text{ mg}/10 \text{ mg/kg}$ /дневно. Подобни лезии не са наблюдавани при макаци;
- понижена серумна концентрация на калий, дължаща се на хидрохлоротиазид и частично избегната, когато хидрохлоротиазид се приема в комбинация с ирбесартан.

Повечето от посочените по-горе ефекти се дължат на фармакологичната активност на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин II и стимулиране на клетките, образуващи ренин) и се наблюдават и при инхибитори на ренин-ангиотензин



конвертиращия ензим. Тези данни нямат особено значение за употребата на ирбесартан/ хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектите на комбинацията ирбесартан/ хидрохлоротиазид върху фертилитета не са проучвани в изпитвания при животни, тъй като и при животни, и при хора няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и при самостоятелно приложение на хидрохлоротиазид. Въпреки това, при проведени проучвания при животни, друг ангиотензин-II антагонист е оказал влияние върху фертилитета, когато е приложен самостоятелно. Тези данни са били установени и при приложение на по-ниски дози от същия ангиотензин-II антагонист, когато е прилаган съвместно с хидрохлоротиазид.

Няма данни за мутагенен или кластогенен ефект при комбинацията ирбесартан/ хидрохлоротиазид. Карциногенният потенциал на ирбесартан и хидрохлоротиазид в комбинация не е проучвани при животни.

Ирбесартан

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи при прием на дози, определени в клиничната практика. В неклинични проучвания за безопасност високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при макаци) са довели до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) ирбесартан причинява дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до понижена бъбречна перфузия. В допълнение, ирбесартан води до хиперплазия/ хипертрофия на юкстагломеруларните клетки (при плъхове при дози ≥ 90 mg/kg/дневно, при макаци при дози ≥ 10 mg/kg/дневно). Счита се, че всички тези промени са причинени от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози приложението на ирбесартан при хора не води до хиперплазия/ хипертрофия на юкстагломеруларните клетки. Няма данни за мутагенен, кластогенен и карциногенен потенциал.

Фертилитетът и репродуктивността не са засегнати при поучвания при мъжки и женски плъхове дори и при перорални дози ирбесартан, които причиняват значителна токсичност при родителите (от 50 до 650 mg/kg/дневно), включващи смърт при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантите или живите фетуси. Ирбесартан не е повлиял преживяемостта, развитието или репродуктивността на потомството. Проучванията при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива при фетусите при плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото при кърмещи плъхове.

Проучванията на ирбесартан при животни показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен едем) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. Аборт или ранна резорбция са наблюдавани при зайци при дози, причиняващи значителна токсичност за майката, включително и смърт. Нито при плъхове, нито при зайци са наблюдавани тератогенни ефекти.

Хидохлоротиазид

При някои експериментални модели са наблюдавани несигурни данни за генотоксичен или карциногенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано нишесте
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Кроскармелоза натрий Е468
Микрокристална целулоза РН-102, Е460
Магнезиев стеарат Е572

Филмово покритие:

Хипромелоза Е464
Лактоза монохидрат
Макрогол 6000
Титанов диоксид Е171
Червен железен оксид Е172 (само за КОНВЕРИД 300 mg/12,5 mg)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Когато продуктът е опакован в непрозрачни PVC/PVDC-Alu блистери: Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Когато продуктът е опакован в прозрачни PVC/PE/PVDC-Alu блистери: Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в прозрачни блистери от PVC/PE/PVDC-алуминий или непрозрачни блистери от PVC/PVDC-алуминий.

Налични са опаковки, съдържащи: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011, Limassol, Кипър



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КОНВЕРИД 150 mg/12,5 mg:

Рег. №: 20170340

КОНВЕРИД 300 mg/12,5 mg:

Рег. № 20140213

КОНВЕРИД 300 mg/25 mg:

Рег. № 20140214

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 ноември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 18 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

