

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КО-ИРБЕК 150 mg/12,5 mg таблетки

CO-IRBEC 150 mg/12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*Irbesartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, цилиндрични, двойноизпъкнали таблетки без надпис или шамповани с надпис IN1, от едната страна.

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 самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ирбесартан/хидрохлоротиазид може да се приема веднъж дневно, със или без храна. Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

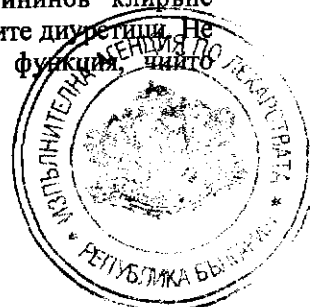
Когато е клинично подходящо, при директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- Ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- Ирбесартан/хидрохлоротиазид 300mg/12,5mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози, по-високи от 300 mg ирбесартан и 25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, ирбесартан/хидрохлоротиазид може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане: поради съдържанието на хидрохлоротиазид, ирбесартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс <30ml/min). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чието креатининов клирънс е > 30 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150816
Разрешение №	B61M17M6-576 JO
Добро №	03-02-2022



Чернодробно увреждане: Ирбесартан/хидрохлоротиазид не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст: не се налага промяна на дозата на ирбесартан/хидрохлоротиазид при пациентите в старческа възраст.

Педиатрични пациенти: ирбесартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1, или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите);
- Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа;
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки че това не е документирано при Ирбесартан/Хидрохлоротиазид, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:

В случай, че Ирбесартан/хидрохлоротиазид се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Ирбесартан/хидрохлоротиазид при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. ирбесартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е > 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с ирбесартан/хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено 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 средства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо не се препоръчва употребата на Ирбесартан/Хидрохлоротиазид.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациентите с диабет може да е необходима промяна на дозата на инсулина или пероралните хипогликемични средства. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при дозата от 12,5 mg, съдържаща се в Ирбесартан/Хидрохлоротиазид, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв. При някои пациенти, приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперурикемия или подагра.

Нарушение в баланса на електролитите: както при всички пациенти на диуретично лечение е необходимо периодически проследяване на серумните електролити през определен интервал от време. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, може да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, например гадене и повръщане. Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на подлежащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в ирбесартан/хидрохлоротиазид е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с ирбесартан/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).

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

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на едновременно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Литий: комбинирането на литий и ирбесартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазидът, съдържащ се в този лекарствен продукт, може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. 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, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Екзацербация или активиране на системен лупус еритематозус е съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин-II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с АПРАs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларп-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивния ефект на ирбесартан/хидрохлоротиазид може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан със или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обемът на течностите не е първо коригиран (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий, така че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Ирбесартан/Хидрохлоротиазид. Ето защо комбинирането на литий и ирбесартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаващият съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациенти с повишен риск (вж. точка 4.4).



Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодично проследяване на серумния калий при приложението на ирбесартан/хидрохлоротиазид с лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий (например сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС) може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект. Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително до възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9, например рифампицин, върху фармакокинетиката на ирбесартан не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи potenziране на ортостатичната хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулина): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестинолови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли; ирбесартан/хидрохлоротиазид трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства.

Кортикостероиди, АКТХ: недостига на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцираната от дигиталиса сърдечна аритмия (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натрийуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефектът на недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид;



Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенацид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), то е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

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

4. 6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на AIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIRAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин-II рецепторни антагонисти (AIIRAs) подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с AIIRAs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIRAs трябва незабавно да се прекрати и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIRAs по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че AIIRAs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са приемали AIIRAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Тиазидите преминават плацентарната бариера и присъстват в кръвта на пъпната връв. Те може да причинят понижаване на перфузията на плацентата, нарушение на електролитите в плода и вероятно други реакции, наблюдавани при възрастните. Съобщени са случаи на неонатална тромбоцитопения или фетална или неонатална жълтеница при лечение на майката с тиазиди. Тъй като ирбесартан/хидрохлоротиазид съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.



Кърмене:

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs):

Тъй като не е налична информация относно употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид по време на кърмене, ирбесартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да потиснат производството на кърма. Използването на ирбесартан/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако той се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет:

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третиранни плъхове и тяхното потомство до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква ирбесартан/хидрохлоротиазид да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация:

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (от 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 съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и нарушено уриниране (1,4%). Освен това, повишаване на урейнния азот в кръвта (BUN) (2,3%), креатинкиназата (1,7%) и креатинина (1,1%) също са наблюдавани често по време на проучванията.

Таблица I показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо-контролирани проучвания.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо контролирани проучвания и спонтанни съобщения*

Изследвания:	Чести:	повишаване на урейнния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатинкиназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий



<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести: Нечести: С неизвестна честота:	Световъртеж Ортостатичен световъртеж главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести: Нечести: С неизвестна честота:	гадене/повръщане диария диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести: С неизвестна честота:	необичайно уриниране увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:</i>	Нечести: С неизвестна честота:	оток на крайниците атралгия, 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:	случай на реакции на свръхчувствителност, например ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	С неизвестна честота:	сексуална дисфункция, промени в либидото

* Честотата на нежеланите реакции, определена чрез спонтанните съобщения, е описана като „с неизвестна честота“

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции, вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при Ирбесартан/Хидрохлоротиазид. Таблици 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на КО-ИРБЕК НСТ.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на ирбесартан

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Нечести: гръдна болка

Таблица 3: Нежелани реакции (независимо от връзката с лекарствения продукт), съобщени при самостоятелното прилагане на хидрохлоротиазид



Изследвания: С неизвестна честота: нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите

Сърдечни нарушения:	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
Нарушения на кръвта и лимфната система:	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на нервната система:	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
Нарушения на очите:	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения:	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сialoadенит, загуба на апетит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	С неизвестна честота:	Анафилактични реакции, епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематозус, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
Нарушения на мускуло-скелетната система, съединителната тъкан и костите:	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
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

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на 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



4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с ирбесартан/хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

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

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои антиаритмични лекарствени продукти.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

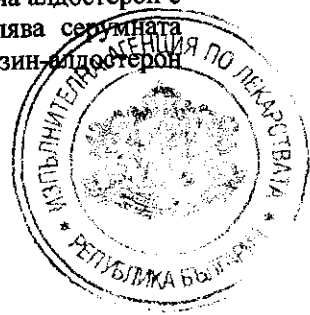
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинация
АТС код: C09DA04.

Ирбесартан/хидрохлоротиазид е комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. 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 спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан и препоръчаните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II) - ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон



едновременното прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване на загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозозависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижение на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mm Hg (24 часа след приема). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното и диастолното налягане до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че пациенти, при които не е постигнат желанят контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане - както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижение на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема), с 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижение от 15,8/10,0 mm Hg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на 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% при употреба съответно на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан/хидрохлоротиазид 300 mg/12,5 mg. При 24-часово наблюдение върху ефекта на препарата 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, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систоличното/диастоличното налягане от 11,1/7,2 mm Hg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки че не са били провеждани целенасочени клинични проучвания с ирбесартан/хидрохлоротиазид по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид. Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-слаб отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.



Ефикасността и безопасността на ирбесартан/хидрохлоротиазид като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP >110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, 8-седмично изследване. Общо 697 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговорът към по-ниската доза) след една седмица към ирбесартан/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg или към ирбесартан 300 mg, съответно.

58% от пациентите в изследването са били от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е била 52,5 години, 13% са били на възраст > 65 години и едва 2% са били на възраст > 75 години. Дванадесет процента (12%) от пациентите са били диабетици, 34% са били с хиперлипидемия, а най-честото сърдечно-съдово състояние е била стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това изследване е била да се съпостави съотношението на пациентите, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP <90mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите, лекувани с комбинацията, са достигнали най-ниска стойност SeDBP <90mm Hg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$). Средната стойност на кръвното налягане е била приблизително 172/113 mm Hg при всяка от лекуваните групи, а намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съответно 30,8/24,0 mm Hg и 21,1/19,3 mm-Hg за ирбесартан/хидрохлоротиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Съобщенията за вида и честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с комбинацията, са били подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите и за замаяност при 2,8% и 3,1% съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изявата на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на ирбесартан/хидрохлоротиазид абсолютната перорална бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Ирбесартан/Хидрохлоротиазид. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

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 хидрохлоротиазида е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция: механизмът на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно, е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване са наблюдавани известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това не са наблюдавани различия по отношение на елиминационния полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан също са по-високи в известна степен при пациентите в старческа възраст (> 65 години), в сравнение с младите индивиди (18-40 години).



Въпреки това крайният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в старческа възраст. Средното време на полуелиминиране от плазмата варира между 5-15 часа.

След перорално или интравенозно приложение на C^{14} ирбесартан, 80-85% от радиоактивността и плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкурониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на C^{14} ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност: при пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на Хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробна недостатъчност: при пациентите с лека до умерена цироза фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид: проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата на хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно, са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали, в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение на нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци.
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избягнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране на инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин-II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията



ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация върху фертилитета не е определян в проучвания с опитни 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 на хидрохлоротиазид. Било е установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин-II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни са били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато е бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан: няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания върху безопасността приемът на високи дози ирбесартан (> 250 mg/kg/дневно при плъхове и > 100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (> 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (например интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки (при плъхове при > 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак при > 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози приложението на ирбесартан при хора изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличното на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект. Проучванията при животни с ирбесартан показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

Хидрохлоротиазид: Въпреки че при някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект, големият опит с употребата на хидрохлоротиазид при хора не е показал връзка между употребата му и нарастване на честотата на поява на неоплазми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,
Микrokристална целулоза,
Кроскармелоза натрий.
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон K29-32
Магнезиев стеарат
Хидрогенирано рициново масло
Царевично нишесте

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност



5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PE/PVDC алуминий

По 28 таблетки в опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕО БАЛКАНИКА ЕООД

ул. „Земляне“ №35,
1618 София, България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20150316

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

Дата на първо разрешаване: 06.10.2015

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022

