

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Ирбесан 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Co-Irbesan 300 mg/ 12,5 mg film-coated tablets

ИЗДАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ	
Издаване на продукта - Приложение 1	
К.М.Р. №	20130013
Разрешение №	37273 / 08-08-2016
Срок на действие №	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активните вещества: 300 mg ирбесартан (*Irbesartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа лактоза монохидрат (*Lactose monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Розови, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта 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

Дозировка

Ко-Ирбесан 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 директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- Ко-Ирбесан 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано със самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg
- Ко-Ирбесан 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол със самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или Ко-Ирбесан 150 mg/12,5 mg
- Ко-Ирбесан 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с Ко-Ирбесан 300 mg/12,5 mg

Не се препоръчват еднократен дневен прием на дози, по-високи от 300 mg ирбесартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

При необходимост Ко-Ирбесан може да се приема заедно с други антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



## Специални популации

### Бъбречно увреждане:

Поради съдържанието на хидрохлортиазид, Ко-Ирбесан не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min). При тази група болни се предпочита прилагането на бримкови диуретици, вместо тиазидни. При пациенти с креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min не е необходимо адаптиране на дозировката (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Чернодробно увреждане:

Ко-Ирбесан не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди пациенти с увредена чернодробна функция. При болни с лека и умерена степен на чернодробна недостатъчност не се налага адаптиране на дозата на Ко-Ирбесан (вж. точка 4.3).

### Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата.

### Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Ко-Ирбесан при деца и юноши, тъй като безопасността и ефективността не са установени. Липсват данни.

## Начин на приложение

За перорално приложение.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към другите сулфонамидни производни (хидрохлортиазид е производно на сулфонамидите).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременното приложение на Ко-Ирбесан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Приемът на препарати съдържащи хидрохлортиазид е противопоказан при пациенти с:

- Тежка бъбречна недостатъчност,
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия,
- Тежка чернодробна недостатъчност, билиарна цироза и холестаза.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем:

Ко-Ирбесан рядко предизвиква симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти. Пациентите могат да се чувстват уморени и могат да настъпи обморок. Симптоматичната хипотония може да се очаква да настъпи при пациенти с хиповолемия и/или недостиг на натрий, поради диуретичния ефект.



на интензивно лечение с диуретици, диета с ограничен прием на натрий, или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат овладяни преди започване на лечението Ко-Ирбесан.

#### Стеноза на бъбречната артерия -Реноваскуларна хипертония

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек съществува риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или с ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки, че това не е документирано при Ко-Ирбесан, подобен ефект трябва да се очаква.

#### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

При лечение, с комбинацията Ко-Ирбесан, на пациенти с увредена бъбречна функция се препоръчва периодично проследяване на серумните концентрации на калий, серумния креатинин и пикочна киселина.

Не е натрупан достатъчен клиничен опит по отношение прилагането на Ко-Ирбесан при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ ) не трябва да се прилага Ко-Ирбесан (вж.точка 4.3).

При пациенти с увредена бъбречна функция може да се отчете азотемия, свързана с тиазидния диуретик. При болни с бъбречна недостатъчност и кретининов клирънс  $\geq 30 \text{ ml/min}$  не се налага адаптиране на дозата, но при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (клирънс  $\geq 30 \text{ ml/min}$ , но  $< 60 \text{ ml/min}$ ), тази фиксирана комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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.

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

#### Чернодробно увреждане

Тиазидните препарати трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или прогресиращо чернодробно заболяване, защото и незначителни нарушения във водно-електролитния баланс могат да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с употреба на комбинацията от Ко-Ирбесан при пациенти с чернодробно увреждане.

#### Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при употребата на други вазодилататори, трябва да се обърне специално внимание на пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система, затова употребата на Ко-Ирбесан не се препоръчва.

#### 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 доза от 12,5 mg съдържаща се в Ко-Ирбесан, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

При някои пациенти, приемащи тиазиди, може да настъпи хиперурикемия или да се ускори появата на подагра.

#### Нарушение на електролитен баланс

Както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат нарушение на водно-електролитния баланс (хипогликемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци за нарушен водно-електролитен баланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно - чревни смущения, като гадене и повръщане. Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременното лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия.

Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти с неадекватен перорален прием електролити и при пациенти, на съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ.

Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Ко-Ирбесан 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 серумния калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с Ко-Ирбесан (вж. точка 4.5)

Няма данни, че ирбесартан понижава или предотвратява настъпването на индуцираната от диуретици хипонатриемия.

Пониженото ниво на хлориди, обикновено е в лека степен и не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на интермитентно и леко-степенно повишаване на нивото на серумния калций, без да се проявят съответните ефекти от нарушения му 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 водят до повишено отделяне на магнезий в урината, в резултат на което може да настъпи хипомагнезиемия.

Литий: Едновременната употреба на литий и Ко-Ирбесан не се препоръчва (вж.точка 4.5)

#### Анти-допинг тест

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт, може да позитивира теста за допинг.

#### Общи предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от действието на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии) лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим или с антагонисти на ангиотензин II рецептори е било свързано с проява на остра хипотония, азотемия, олигурия или по-рядко остра бъбречна недостатъчност. Както и при всички антихипертензивни средства, значителното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да предизвика инфаркт на миокарда или инсулт.



Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да възникнат при пациенти с или без анамнестични данни за алергия или бронхиална астма, но по-вероятна е появата им при болни с подобни прояви в миналото.

Съобщава се за екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес при употребата на тиазидни диуретици.

Докладвани са случаи на фоточувствителни реакции при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). В случай на подобна фоточувствителна реакция е препоръчително лечението да бъде прекратено. Ако се налага повторен прием на диуретик се препоръчва защитаване на откритите части от слънчеви или изкуствени UV лъчи.

#### Бременност

Ангиотензин II рецепторните антагонисти не трябва да бъдат приемани по време на бременност. Ако продължението на терапията се счита за необходимо, пациентките, които планират да забременеят трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което е с доказан профил на безопасност при употреба от бременни. Когато се докаже бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти трябва да се прекрати незабавно и ако е подходящо да се премине към алтернативно лечение (вж. точка 4.3 и точка 4.6)

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, галактозна непоносимост, Лаар лактозен дефицит или глюкозо – галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този продукт.

#### Остра миопия и остра закритоъгълна глаукома

Сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидните лекарства, могат да причинят реакция на идиосинкразия, водеща до преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Макар че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома с хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на приема. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се обсъди необходимостта от незабавно медицинско или хирургично лечение ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Други антихипертензивни средства

Антихипертензивният ефект на Ко-Ирбесан може да се засили при едновременната употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в доза до 300 mg ирбесартан и 25 mg хидрохлоротиазид) са били прилагани, без проблеми, заедно с други антихипертензивни средства, включително калциеви антагонисти и бета-блокери. Предшестващо лечение с високи дози диуретични средства може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при начално лечение с ирбесартан със или без тиазиден диуретик, ако преди това хиповолемията не е била овладяна (вж. точка 4.4).

##### Продукти, съдържащи алискирен или ACE инхибитори

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



### Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и неговата токсичност при едновременна употреба на литий с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти са много рядко наблюдавани при употребата на ирбесартан. Бъбречният клирънс на литий се понижава под влиянието на тиазидните препарати, при което рискът от настъпване на литиева интоксикация се повишава при едновременна употреба с Ко-Ирбесан. Следователно едновременната употреба на литий и Ко-Ирбесан не е препоръчителна (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

### Лекарствени средства, повлияващи концентрацията на калий

Ефектът на хидрохлоротиазид, който се изразява в понижаване концентрацията на калий, се смекчава в резултат на калий-съхраняващия ефект на ирбесартан, но това свойство на хидрохлоротиазид може да се потенцира от други лекарствени продукти, водещи до загуба на калий и хипокалиемия (напр. други диуретици с подобен ефект, лаксативни средства, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин-G-натриева сол и ацетилсалицилова киселина).

Обратно - опита с други лекарства влияещи върху ренин-ангиотензиновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, както и други лекарствени средства, повишаващи серумната концентрация на калий (напр. хепарин натрий) е показал, че тези препарати могат да предизвикат повишаване на серумната концентрация на калий. Препоръчва се внимателно проследяване на серумната концентрация на калия при рискови пациенти (вж. точка 4.4).

Ако се докаже необходимостта от употреба на комбинацията, по време на лечението е препоръчително извършване на мониторинг на нивата на серумната концентрация на литий.

### Лекарствени средства, повлияващи се от промените в серумната концентрация на калий

Препоръчва се периодичното проследяване на нивото на калий при едновременно приложение на Ко-Ирбесан с лекарствени продукти, които се повлияват от значителните промени в серумната концентрация на калий (дигиталисови гликозиди, антиаритмични средства).

### Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства

При едновременната употреба на антагонисти на ангиотензин II рецептори и нестероидни противовъзпалителни средства (селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в доза >3 g/дневно и неселективни НСПВС) може да се наблюдава намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременната употреба на антагонисти на ангиотензин II рецепторите и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция, включително и остра бъбречна недостатъчност и увеличаване нивото на калий в плазмата, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Комбинацията се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст, като контролирането на бъбречната функция по време на лечението е задължително, както и периодично след това.

### Допълнителна информация за взаимодействията на ирбесартан

При клинични проучвания е доказано, че фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкоризиране. При едновременното прилагане на ирбесартан и варфарин не са наблюдавани значителни фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия, като варфарин се метаболизира от CYP2C9. Ефектите на индуктурите на CYP2C9 (напр. рифампицин) върху фармакокинетиката на ирбесартан не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременното приложение с ирбесартан.

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



- с *алкохол* - може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония,
- с *антидиабетични средства (перорални и инсулин)* – възможно е да се наложи адаптиране на дозата на антидиабетичните средства (вж. точка 4.4),
- с *холестирамин и холестиолови смоли* – абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. Ко-Ирбесан трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства.
- с *кортикостероиди, АКТХ* - загубата на електролити, хипокалиемията може да се засили,
- с *сърдечни гликозиди* - предизвиканата от приложението на тиазид хипокалиемия или хипомагниемия благоприятства възникването на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4),
- с *нестероидни противовъзпалителни средства* - едновременното приложение на НСПВС може да намали диуретичния, натрий-диуретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти,
- с *пресорни амини (напр. норадреналин)* – ефективността на тези препарати може да се намали, но не в степен, която изключва употребата им,
- с *недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)* - ефектът на недеполяризиращите миорелаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид,
- с *лекарствени средства за лечение на подагра* – трябва да се има предвид, че хидрохлоротиазид е възможно да повиши серумната концентрация на пикочна киселина, което налага корекция на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.
- с *калциеви соли* - тиазидните диуретици могат да повишат серумната концентрация на калций поради влошаване на екскрецията му. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций.
- с *карбамазепин* – едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид се свързва с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба електролитите трябва да бъдат проследявани. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици.
- *други взаимодействия* - хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да се засили от употребата на тиазид. Антихолинергичните средства (напр. атропин, белериден) могат да увеличат бионаличността на тиазидните диуретици чрез забавяне на стомашно-чревния мотилитет и на скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите могат да увеличат риска от поява на нежелани лекарствени реакции, предизвикани от амантидин. Възможно е да причинят понижена бъбречна екскреция на цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират миелосупресивните им ефекти.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

##### *Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)*

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

Епидемиологични данни по отношение на тератогенния риск след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но въпреки това леко повишение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Продължаването на терапията с AIIARs не е от особено значение, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия, когато е установен профил на безопасност при употреба по време на бременност.





диагностицирана бременност, лечението с AIIAs трябва да бъде прекратено незабавно и ако е необходимо трябва да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че излагането на въздействие на AIIAs по време на втория и третия триместър от бременността е свързано с поява на фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако след втория триместър на бременността пациентката е била изложена на действието на AIIAs, препоръчва се ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепните кости.

Новородените от майки приемали AIIAs трябва да бъдат внимателно наблюдавани за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Хидрохлоротиазид*

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие, употребата на хидрохлоротиазид по време на втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазменния обем и плацентарна хипоерфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да бъде приложено друго лечение.

Тъй като Ко-Ирбесан 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*

Поради липса на налична информация за употребата на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по време на кърмене, в този случай не се препоръчва употребата на Ко-Ирбесан. Препоръчително е прилагане алтернативно лечение с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или преждевременно родени деца.

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 подтиснат производството на кърма. Не се препоръчва употребата на Ко-Ирбесан по време на кърмене. Ако Ко-Ирбесан 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**



Ефектът на Ко-Ирбесан върху способността за шофиране и работа с машини не е проучен, но въз основа на фармакодинамичните му свойства не се очаква повлияване на тези способности. Трябва да се има предвид, че антихипертензивните средства могат да причинят световъртеж или отпадналост.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Използвана е класификация на нежеланите лекарствени реакции по честота и системно-органи класове по MedDRA конвенцията.

Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Нарушения на нервната система

Чести: замаяност

Нечести: ортостатична замаяност

##### Сърдечни нарушения

Нечести: хипотония, оток, синкоп, тахикардия

##### Съдови нарушения

Нечести: зачервявания

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене/повръщане

Нечести: диария

##### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: подуване на крайниците

##### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: засилено уриниране

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: промени в либидото, сексуална дисфункция

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора

##### Изследвания

В редки случаи се наблюдават промени в лабораторните показатели при пациенти, лекувани с ирбесаратн/хидрохлоротиазид. Тези промени рядко са от клинично значение.

Чести: значително увеличение на стойностите на BUN, креатин и креатин киназа

Нечести: намаляване стойностите на серумния калий и натрий.

Съществува информация за някои други нежелани реакции при употребата на лекарствени средства съдържащи ирбесартан и хидрохлоротиазид, например:

##### Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност като ангиоедема, обрив, сърбеж

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хиперкалиемия

##### Нарушения на нервната система

Много редки: главоболие



Нарушения на ухото и лабиринта

Много редки: шум в ушите

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Нарушение във вкуса, диспепсия

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: артралгия, миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: нарушена бъбречна функция, включително изолирани случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)

Допълнителна информация за отделните компоненти

Възможни са нежелани лекарствени реакции, които са характерни за всяко от активните вещества.

**Ирбесартан**

Общи нарушения, свързани с приема на медикамента

Нечести: болка в гърдите

**Хидрохлоротиазид**

Докладвани са следните нежелани лекарствени събития при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид

Нарушения на кръвта и лимфната система

Апластична анемия, подтискане на функцията на костния мозък, хемолитична анемия, левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения

Психични нарушения

Депресия, нарушения на съня

Нарушения на нервната система

Главоболие, парестезия, безпокойство, вертиго

Нарушение на очите

Преходно замъгляване на зрението, ксантопсия

Сърдечни нарушения

Аритмии

Съдови нарушения

Постурална хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Респираторен дистрес (включително пневмонит и пулмонален оток)

Стомашно-чревни нарушения

Панкреатит, анорексия, запек, диария, дразнене на стомаха, загуба на апетит, сиалорония



#### Хепатобилиарни нарушения

Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, подобни на кожен лупус еритематозус, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), реакции на фоточувствителност, сърбеж, активиране на кожен лупус еритематозус, уртикария.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Муслулен спазъм, слабост

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Интерстициален нефрит, бъбречна дис функция

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Треска

#### Изследвания

Нарушен електролитен баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия), глюкозурия, хипергликемия, хиперурикемия, повишени холестерол и триглицериди.

#### 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. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903555

ел. поща: [bda@bda.bg](mailto:bda@bda.bg)

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

При предозиране с Ко-Ирбесан се препоръчва поддържащо и симптоматично лечение. Препоръчва се предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Трябва да се контролират нивата на серумните електролити и креатин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и да 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 предизвиква нарушения на електролитния баланс (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в следствие на увеличена диуреза. Хипокалиемията се изразява с мускулни спазми и/или силно изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или няко и анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не може да се отстрани чрез хемодиализа.

Степента на елиминиране на хидрохлоротиазид чрез хемодиализа не е установена.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

##### **5.1. Фармакодинамични свойства**



Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II, комбинация  
АТС код: C09DA04

Комбинацията от ирбесартан и хидрохлоротиазид има по-силен адитивен антихипертензивен ефект, в сравнение с ефекта на ирбесартан и хидрохлоротиазид приложени самостоятелно.

Ирбесартан е селективен антагонист на ангиотензин II рецепторите (подвид AT<sub>1</sub>).

Действието му се осъществява чрез блокиране на ангиотензин II рецепторите, медирано от AT<sub>1</sub> рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II.

Селективният антагонизъм към ангиотензин II (AT<sub>1</sub>) рецепторите предизвиква повишаване на плазмените концентрации на ренин и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон.

Самостоятелната употреба на ирбесартан в препоръчаните дози не води до значителна промяна в серумните концентрации на калий (вж. точки 4.2 и 4.5).

Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който се осъществява антихипертензивния ефект на тиазидите не е напълно изяснен. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на резорбцията на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества.

Диуретичното действие на хидрохлоротиазид води до намаляване на плазменния 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 загубата на калий, свързана с действието на тиазидите. При самостоятелно лечение с хидрохлоротиазид, началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието му продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо адитивно понижаване на кръвното налягане при прием на терапевтични дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно, при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното лечение с 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъчно понижаване на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mmHg 24 часа след прием.

Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното/диастолното налягане до 13.6/11.5 mmHg.

Прием на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижаване на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след прием) с 12.9/6.9 mmHg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максимален 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 понижаване от 15.8/10.0 mmHg в сравнение с плацебо.

Амбулаторното проследяване е отчетло, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид под формата на филмирани таблетки е 100%. Същото съотношение измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета е 68% при прием на Ко-Ирбесан 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки и 76% при употреба на Ко-Ирбесан 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки. При 24 часово наблюдение върху ефекта на препарата не е било отчетено никакво голямо понижаване на максималния ефект и е постигнато безопасно и ефективно понижаване на кръвното налягане при еднократен дневен прием.



При пациенти, които не се повлияват добре от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижаване на систолично/диастолично кръвно налягане от 11.1/7.2 mmHg.

Хипотензивният ефект на комбинацията ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява 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 ефекта на комбинацията ирбесартан / хидрохлоротиазид се запазва над 1 година.

Целенасочени клинични проучвания по отношения на rebound хипертония при комбинацията ирбесартан/ хидрохлоротиазид не са провеждани, но опита показва отсъствието на такъв ефект. Не са провеждани клинични проучвания, които да доказват или отричат 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 комбинацията ирбесартан/ хидрохлоротиазид не се определя от възрастта и пола.

При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациенти от черната раса се приближава до отговора на пациентите от европеидната раса.

Ефикасността и безопасността на комбинацията от ирбесартан/хидрохлоротиазид при първоначално лечение на тежка хипертония (определяна с диастолично кръвно налягане  $\geq 100$  mmHg) е оценена при многоцентрово рандомизирано двойно-сляпо активно контролирано, паралелно групово проучване с продължителност 8 седмици.

Клиничното проучване е извършено с 697 пациента, от които 58% от участниците са мъже. Средната възраст на пациентите е 52,5 години, 13% са на възраст на и над 56 години и 2 % от пациентите са на възраст на и над 75 години, 12% от пациентите са диабетици, 34% са хиперлипидемици и 3,5% са страдащи от ангина пекторис.

Те са разделени в отношение 2:1 ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12.5 mg или ирбесартан 150 mg системно титрирани (преди оценяване на отговора към по-ниската доза) след 1 седмица спрямо ирбесартан/хидрохлоротиазид 300 mg/25 mg или ирбесартан 300 mg.

Първоначално са сравнявани пациенти с контролирано диастолично кръвно налягане през петата седмица от лечението.

47,2% от пациентите лекувани с комбинацията са имали стойности на диастоличното кръвно налягане  $>90$  mmHg в сравнение с 33,2% от пациентите, лекувани с ирбесартан ( $p=0,0005$ ). Средната стойност на кръвното налягане е приблизително 172/113 mmHg за всяка група и намаляване след петата седмица с 30.8/24.0 mmHg и 21.1/19.3 mmHg за ирбесартан/хидрохлоротиазид и ирбесартан ( $p < 0.0001$ ).

Различните случаи на докладваните странични реакции при пациенти лекувани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид са при пациенти на монотерапия. По време на 8-седмичния период на лечение, не са докладвани случаи на синкоп в нито една от групите, случаите на пациентите с хипотония са 0% - 0,60 %, а 2,8 % - 3,1% от пациентите са със замаяване като странични реакции при лечението с комбинацията ирбесартан /хидрохлоротиазид и монотерапията.

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишения



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 хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата с алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката на всяко от активните вещества.

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием .

Приемът на храна не повлиява бионаличността на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлортиазид.

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, а свързването с кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53-93 литра.

Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14/kg.

Фармакокинетичните свойства на Ко-Ирбесан не зависят от пола на пациента.

### Линейност

Зависимостта между плазмената концентрация на ирбесартан и приетата доза е линейна в рамките на терапевтичния интервал.

Терминалният полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Общият клирънс и бъбречният клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5ml/min.

Равновесни плазмени концентрации се достигат до 3 дни след началото на еднократен дневен прием.

Наблюдавано е ограничено кумулиране на ирбесартан в плазмата (20%) при продължителен прием на еднократна дневна доза.

В едно от проведените проучвания са били отчетени малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония, без разлика във времето на полуелиминиране и кумулирането на ирбесартан.

AUC и  $C_{max}$  на ирбесартан са по-високи при пациенти в напреднала възраст (65 години), отколкото при по-млади пациенти (18-40 години) и времето на полуелиминиране не се променя значително.

Средното време на полуелиминиране от плазмата варира от 5-15 часа.

Не се налага адаптиране на дозата на ирбесартан при пациенти в напреднала възраст.

След перорално или интравенозно приложение на <sup>14</sup>C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността на плазмата се дължи на непроменен ирбесартан. Бъбречното елиминиране на ирбесартан се осъществява чрез гломерулна филтрация и чрез активна тубулна секреция. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоринид (около 6%). Чернодробната трансформация на ирбесартан се извършва от CYP2C9, който е цитохром P450 ензим.

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците.

След перорален прием на маркиран ирбесартан с <sup>14</sup>C е установено, че с урината се екскретира приблизително 20% от приетата доза и 7% като неактивен метаболит.



Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира в непроменен вид, за период от 24 часа.

Хидрохлоротиазид не преминава кръвно-мозъчната бариера, преминава през плацентата и се екскретира в кърмата.

#### Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност или на хемодиализа, фармакокинетичните показатели на ирбесартан не се променят 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 пациенти с лека до умерена степен на цироза, фармакокинетичните показатели на ирбесартан не се променят значително.

Не са проведени проучвания при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Проведени са клинични проучвания с цел 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 при хора.

Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10 mg /10 mg/kg дневно и 90 mg /90 mg/kg дневно, са 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 повишени нива на серумната концентрация на урея и креатинин, и хиперплазия/хипертрофия на юктагломерулния апарат
- 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 проведено 6 месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90mg/mg дневно и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези линии не са наблюдавани при макаци.
- Понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид, което частично се елиминира при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Изброените промени се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан и се наблюдават и при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинация ирбесартан с хидрохлоротиазид, в дози токсични за майките.

Влиянието на комбинацията ирбесартан с хидрохлоротиазид върху фертилитета не е определяно в проучвания с животни и хора.

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

#### Ирбесартан

Ирбесартан не повлиява развитието на абнормна системна токсичност или токсичност на прицелните органи в терапевтични дозировки. В предклиничните изпитвания за безопасност на високи дози ирбесартан  $\geq 250$  mg/kg дневно при плъхове и  $\geq 100$  mg/kg дневно при макаци е отчетено понижаване на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози  $\geq 500$  mg/kg дневно, прилагани на плъхове и макаци, са наблюдавани





дегенеративни изменения на бъбреците (интерстициален нефрит, разтягане на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин). Тези изменения се обясняват с хипотензивното действие на ирбесартан, което причинява намалена бъбречна перфузия.

Ирбесартан води до развитие на хиперплазия (хипертрофия на юкста-гломерулните клетки) в доза от  $\geq 90$  mg/kg дневно при плъхове, а при макаци  $\geq 10$  mg/kg дневно. Счита се, че всички тези изменения се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан. При прием на терапевтични дози ирбесартан при хора, хиперплазията (хипертрофия на юкста-гломерулните клетки) няма клинична значимост за пациентите.

Няма доказателства за мутагенен, кластогенен или канцерогенен ефект.

При проведени проучвания с животни е било установено, че ирбесартан предизвиква преходни токсични промени (увеличено бъбречно легенче, хидроуретер или подкожен едем) при фетуси на плъх, които изчезват след раждането. При зайци се наблюдава аборт или ранна резорбция в дози, предизвикващи значителна токсичност при майките, включително и смърт. При плъхове и зайци не се наблюдават тератогенни ефекти.

#### Хидрохлоротиазид

При някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект, но опита 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

Целулоза на прах

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Безводен колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Орадру розово ОУ-34948 (Хипромелоза, Макрогол, Титанов диоксид – E171, червен железен оксид – E172)

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 25 °С.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от бяло непрозрачно PVC/PE/PVDC - Al фолио.

Размер на опаковките:



28 филмирани таблетки (2бр. блистера x14 филмирани таблетки)  
90 филмирани таблетки (9бр. блистера x 10 филмирани таблетки)

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД  
1415 София, България  
Околовръстен път № 36

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-20672/04.01.2013 г.

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

04.01.2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02.2016 г.

