

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110196/97
Разрешение №	VG/MA/MP - 62509-10, 18-05-2023
Одобрение №	...../.....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Co-Irbesso 150 mg/12,5 mg film-coated tablets  
Co-Irbesso 300 mg/12,5 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 26 mg лактоза монохидрат.

### Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 52 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки са светлорозови, продълговати, двойноизпъкнали, с размери приблизително 14,1 mm x 8,1 mm.

Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки са светлорозови, продълговати, двойноизпъкнали, с размери приблизително 17,5 mm x 9,4 mm.

## 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-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки може да се приема веднъж или два пъти дневно, със или без храна.

Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки може да се приема веднъж дневно, със или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата на 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-Ирбесо 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-Ирбесо 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-Ирбесо 150 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Този лекарствен продукт не е наличен в концентрация 300/25 mg, но може да бъде използван продукт със същата концентрация от друг притежател на разрешение за употреба.

Когато е необходимо, Ко-Ирбесо може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Ко-Ирбесо не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 30 ml/min). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е  $\geq 30$  ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Ко-Ирбесо 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 необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата на Ко-Ирбесо при хора в старческа възраст.

#### *Педиатрична популация*

Ко-Ирбесо не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността 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 други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид 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, хиперкалцемиа;
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза;



- Едновременното приложение на Ко-Ирбесо с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

##### Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем:

Ко-Ирбесо 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 Ко-Ирбесо.

##### 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 Ко-Ирбесо, подобен ефект трябва да се очаква.

##### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

В случай, че Ко-Ирбесо се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий, креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Ко-Ирбесо при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Ко-Ирбесо не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (вж. т. 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  $\geq 30 \text{ ml/min}$ . Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30 \text{ ml/min}$ , но  $< 60 \text{ ml/min}$ ), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с 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:

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 употребата на Ко-Ирбесо 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 лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата системата. Ето защо, не се препоръчва употребата на Ко-Ирбесо.

**Метаболитни и ендокринни ефекти:**

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

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-Ирбесо, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

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

**Нарушен електролитен баланс:**

Както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити през определен интервал от време. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, може да доведат до нарушение във водно-електролитния баланс (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, като гадене или 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 по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Ко-Ирбесо 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-Ирбесо (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан понижава или предотвратява 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 интермитентно и леко повишение на серумния калций при липса 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 с Ко-Ирбесо не се препоръчва (вж. точка 4.5).

**Анти-допинг тест:**

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт, може да доведе до **позитивен** аналитичен резултат при анти-допинг тест.



#### Общи:

При пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или с ангиотензин II-рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

Има съобщения за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозес 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 (AIIAs) 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 се счита, че от особена важност да се продължи с лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома:

Сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидните лекарства, могат да причинят реакция на идиосинক্রазия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопатия 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).

#### Помощни вещества:

Ко-Ирбесо съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

#### Немеланомен рак на кожата:

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на Датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином



(БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ).

Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум риска от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

#### Остра респираторна токсичност

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

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

##### Други антихипертензивни средства:

Антихипертензивният ефект на Ко-Ирбесо 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 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 ако първо не е коригирана хиповолемията (вж. точка 4.4).

##### Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ инхибитори:

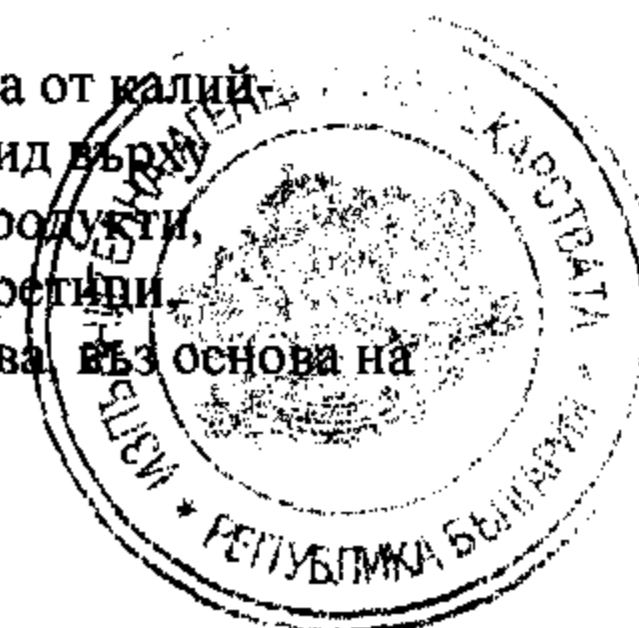
Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и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

##### Литий:

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 бъбречния клирънс на литий, така че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Ко-Ирбесо. Ето защо, комбинирането на литий и Ко-Ирбесо 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 концентрацията на 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 загуба 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 пациентите 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 Ко-Ирбесо 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 и възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

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

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан:

При клинични проучвания фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. 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, като 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 потенциране на ортостатичната хипотония;

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

*Холестирамин и холестиполови смоли:* абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. Ко-Ирбесо трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства;





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

*Сърдечни гликозиди:* предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4);

*Нестероидни противовъзпалителни средства:* приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния 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 недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлортиазид;

*Лекарствени продукти за лечение на подагра:* може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлортиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към 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 на нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

*Карбамазепин:* едновременната употреба на карбамазепин с хидрохлортиазид 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 бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

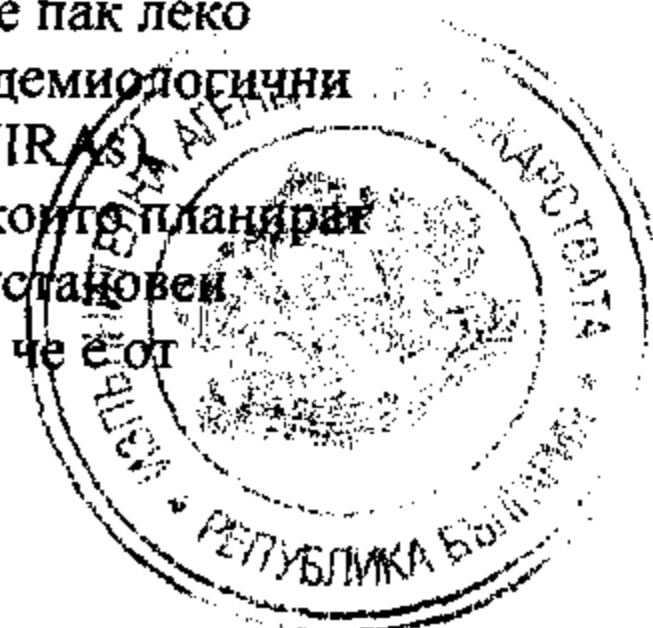
#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

##### *Ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIAs)*

Употребата на AIIAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIAs 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 при употреба на ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от



особена важност да се продължи лечението с AIIIRAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

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

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIIIRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Хидрохлоротиазид*

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време 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 хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

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

Тъй като Ко-Ирбесо 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 (AIIIRAs)*

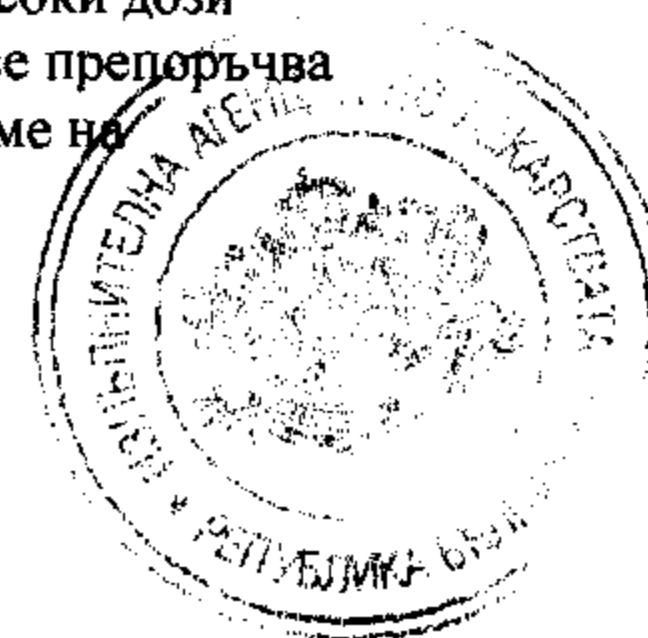
Тъй като не е налична информация относно употребата на Ко-Ирбесо по време на кърмене, Ко-Ирбесо не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове са показали екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вижте 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-Ирбесо по време на кърмене. Ако Ко-Ирбесо се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

#### Фертилитет



Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на 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

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква Ко-Ирбесо да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. 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

Сред 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 изпитвания, 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 уреинния азот в кръвта (BUN) (2,3 %), креатинкиназата (1,7 %) и креатинина (1,1 %), също са наблюдавани често при изпитванията.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо контролирани проучвания.

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

<b>Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани изпитвания и спонтанни съобщения</b>		
<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на уреинния 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:	виене на свят
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	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:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	нарушена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия



<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	Зачервяване на лицето
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести:	жълтеница
	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото

**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 Ко-Ирбесо. Таблици 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на Ко-Ирбесо.

**Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на ирбесартан**

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота:	анемия, тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	Анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хипогликемия

**Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, потискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия, остра миопия, вторична остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
<i>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения:</i>	Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)
	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)



Стомашно-чревни нарушения:	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалоаденит, 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, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	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
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота:	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

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

Дозозависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

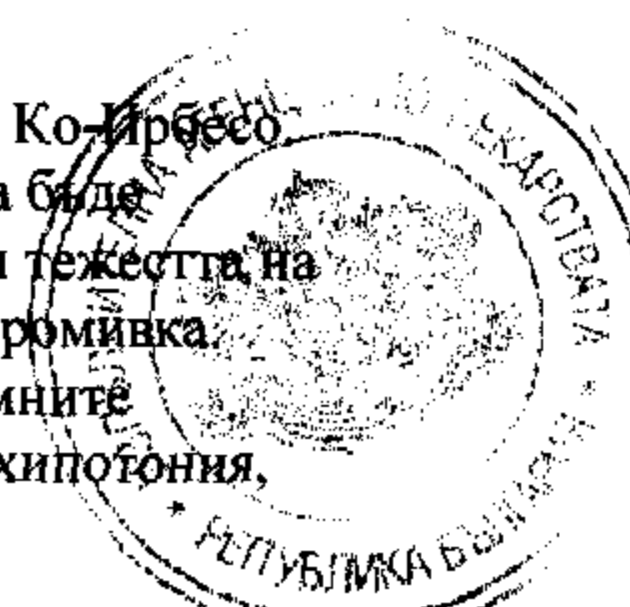
#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София,  
тел: +359 2 890 34 17  
уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Ко-Ирбесо. Пациентът трябва да бъдат 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 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 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, комбинации  
АТС код: C09DA04.

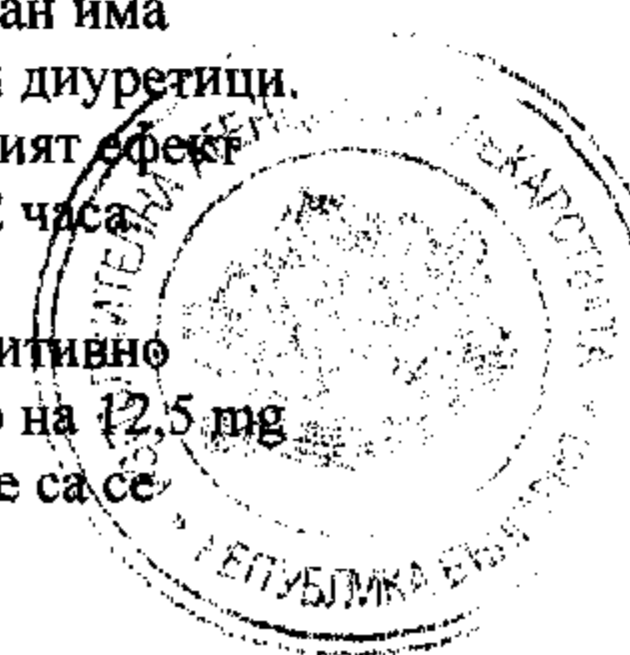
#### Механизъм на действие

Ко-Ирбесо представлява 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, перорално активен, селективен ангиотензин II-рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин II, медираните от AT<sub>1</sub> рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин II (AT<sub>1</sub>) 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 в препоръчителните 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 така разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

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 плазменния обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намаляване на серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. При хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа, а 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 допълнително коригирано спрямо плацебо понижение на диастолното налягане, с най-ниска стойност (24 часа след приема) от 6,1 mm Hg. Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква общо понижение на систолното и диастоличното налягане спрямо плацебо до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желания 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 диастоличното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Еднократният дневен прием на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква средно понижаване на коригираното спрямо плацебо систолно/диастолно кръвно налягане, с най-ниска стойност (до 24 часа след приема) от 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена 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 24-часово понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 15,8/10,0 mm Hg. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на Ко-Ирбесо 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 Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg и Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg. Тези 24-часови ефекти са наблюдавани без прекомерно понижаване на кръвното налягане при максималния ефект и съответстват на безопасно и ефективно понижаване 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 понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mm Hg.

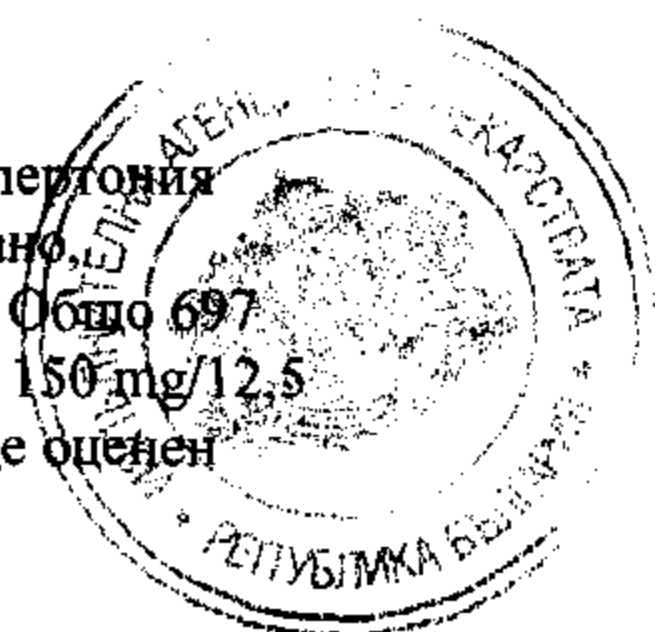
Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При дългосрочни клинични проучвания за проследяване е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки че не са провеждани целенасочени клинични проучвания с Ко-Ирбесо по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид върху заболеваемостта и смъртността не е проучван. Епидемиологичните проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на Ко-Ирбесо не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор при чернокожите пациенти се доближава до този при пациентите от бялата раса.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Ко-Ирбесо като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP  $\geq$  110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано, 8-седмично, паралелно групово проучване. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и при систематично форсирано титриране (преди да бъде оценен



отговора към по-ниската доза) след една седмица, съответно до ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или ирбесартан 300 mg.

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

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

Видът и честотата на съобщените нежелани реакции при пациентите, лекувани с комбинацията са подобни на профила на нежеланите реакции при пациентите на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в нито една от групите през 8-седмичния период на лечение. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% от пациентите съответно в групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

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

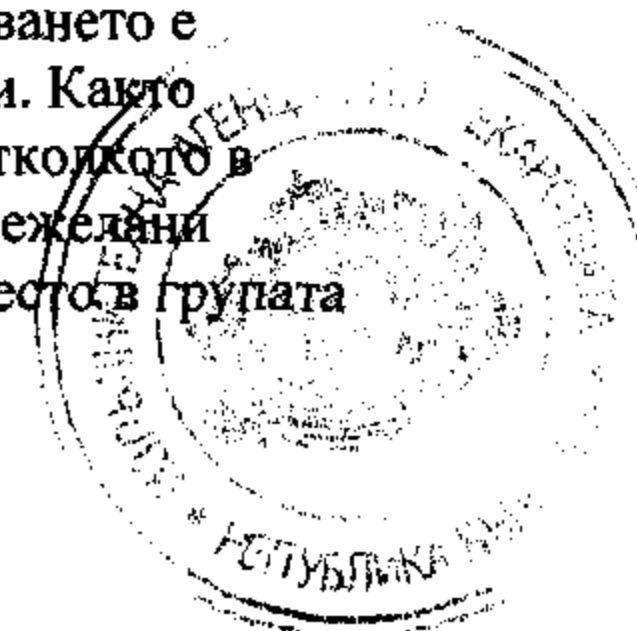
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на 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 мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

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

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не бива 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 на алискирен, отколкото в групата на плацебо.





## Немеланомен кожен рак

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

### Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са перорално активни вещества и за тяхното действие не се изисква биотрансформация. След перорално приложение на Ко-Ирбесо абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Ко-Ирбесо. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

### Разпределение

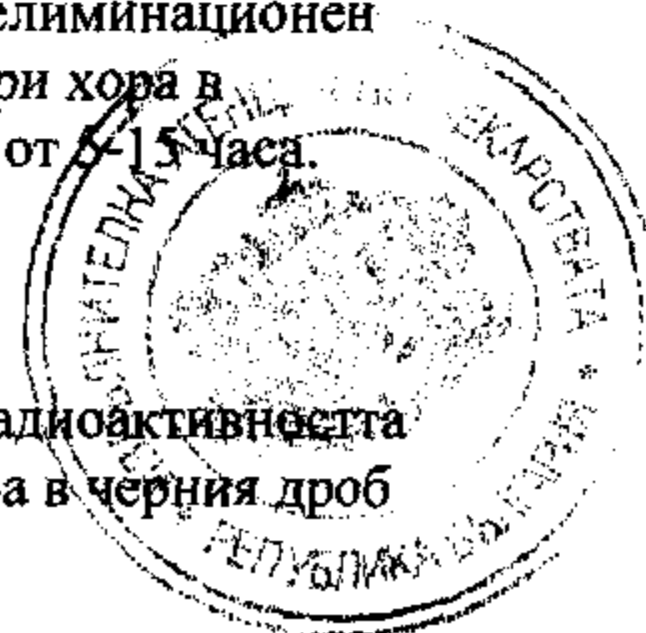
Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с клетъчните компоненти на кръвта е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53-93 литра. Около 68% от хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини, а привидният обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

### Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията; механизмът на това не е известен. Общият телесен и бъбречен клирънс са 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 кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на ирбесартан, също са малко по-високи при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходим коригиране на дозата при хора в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира от 5-15 часа.

### Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на  $^{14}C$  ирбесартан 80-85% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб



чрез конюгиране с глюкурониди и окисление. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). Проучвания *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците.

#### Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на <sup>14</sup>C 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 през 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.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

#### Чернодробно увреждане

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

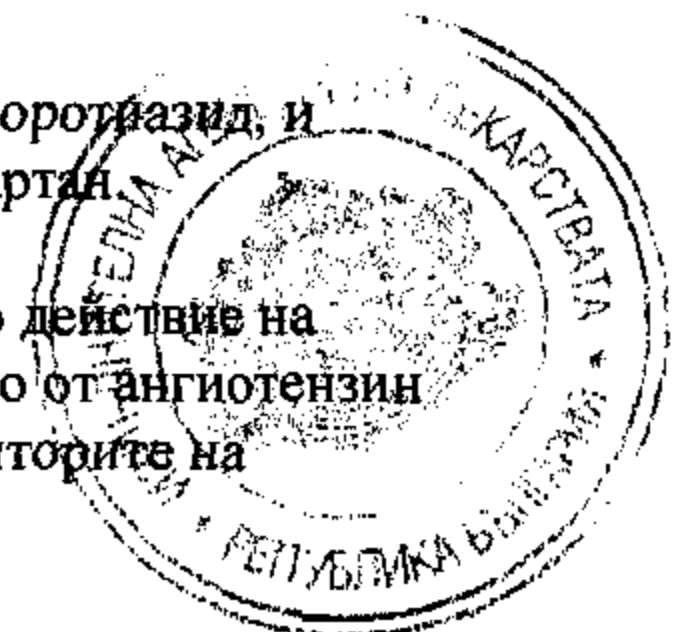
### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид след перорално приложение е оценена при плъхове и макаци при проучвания с продължителност до 6 месеца. Не са установени токсикологични находки, които да са от значение за клиничната употреба. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно, са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните лекарствени продукти и/или са в резултат от от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение на серумната 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 доза 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 предодвратено при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибиторите на



ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки нямат значение за клиничната употреба на ирбесартан/хидрохлоротиазид.

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 оценяван при проучвания с опитни животни, тъй като няма данни за нежелан ефект върху фертилитета при животни или хора при самостоятелно приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид. При проучвания при животни е установено, че друг ангиотензин-II антагонист, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези находки са наблюдавани също при по-ниски дози от този ангиотензин II-антагонист, когато е прилаган в комбинация с хидрохлоротиазид.

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

### Ирбесартан

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи при клинично значими дози. При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан ( $\geq 250$  mg/kg/дневно при плъхове и  $\geq 100$  mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози ( $\geq 500$  mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като 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 юкстрагломерулните клетки (при плъхове, при  $\geq 90$  mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при  $\geq 10$  mg/kg/дневно). Всички тези промени са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломерулните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не били засегнати, дори при перорални дози на ирбесартан, причиняващи известна токсичност при родителите (от 50 до 650 mg/kg дневно), включително смърт при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантите или живите фетуси. Ирбесартан не засяга преживяемостта, развитието или репродуктивността на потомството. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

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 карциногенен ефект, големият опит с употребата на хидрохлоротиазид при хора не е показал връзка между употребата му и повишена честота на поява на неоплазми.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**



## 6.1 Списък на помощните вещества

### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза (E460)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Полоксамер 188  
Прежелатинизирано нишесте  
Магнезиев стеарат (E572)

### Филмово покритие:

#### Опадрай, розов 03A34089, който съдържа:

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Пречистена стеаринова киселина  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място недостъпно за деца.  
Да се съхранява при температура под 30° С.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки съдържа 3 блистера (PVC/PE/PVDC/AL) по 10 таблетки с листовка за пациента.

Всяка опаковка Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки съдържа 3 блистера (PVC/PE/PVDC/AL) по 10 таблетки с листовка за пациента.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. “Г. М. Димитров” № 1,  
гр.София 1172, България  
тел: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: info@tchaikapharma.com



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки – 20110196  
Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки – 20110197

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

Дата на първо разрешаване:

Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки – 29.03.2011

Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки – 29.03.2011

Дата на последно подновяване:

Ко-Ирбесо 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки – 18.01.2016

Ко-Ирбесо 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки – 18.01.2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Април, 2023

