

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирбекон-Ко 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Irbeson-Co 150 mg/12,5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20200178

Разрешение № BG/MA/MK-51901

13. 10. 2020

Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*irbesartan*) и 12.5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетката е с цвят на праскова, овална, филмирана, с вдлъбнато релефно изображение „ML 34“ от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при 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

Ирбекон-Ко 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 фиксирана комбинация, може да се има предвид следното:

Ирбекон-Ко 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg.



Специални популации

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Ирбекон-Ко не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата на Ирбекон-Ко при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Хора в старческа възраст

Не се налага промяна на дозата на Ирбекон-Ко при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Ирбекон-Ко не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Няма налични 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. точка 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$).
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Едновременната употреба на Ирбекон-Ко с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония - пациенти с намален вътресъдов обем

Комбинацията от ирбесартан и хидрохлоротиазид рядко е свързана със 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, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Ирбекон-Ко.

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 с комбинацията от Ирбекон-Ко, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато комбинацията от Ирбекон-Ко се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий, креатинин и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Ирбекон-Ко при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Ирбекон-Ко не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция.

Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min.

Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min ≥ 30 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 пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма опит с Ирбекон-Ко при пациенти с чернодробно увреждане.



Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при останалите вазодилататори, необходимо с 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 система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Ирбекон-Ко.

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 комбинацията от ирбесартан и хидрохлоротиазид, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

При някои пациенти приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперурикемия или подагра.

Нарушение в баланса на електролитите

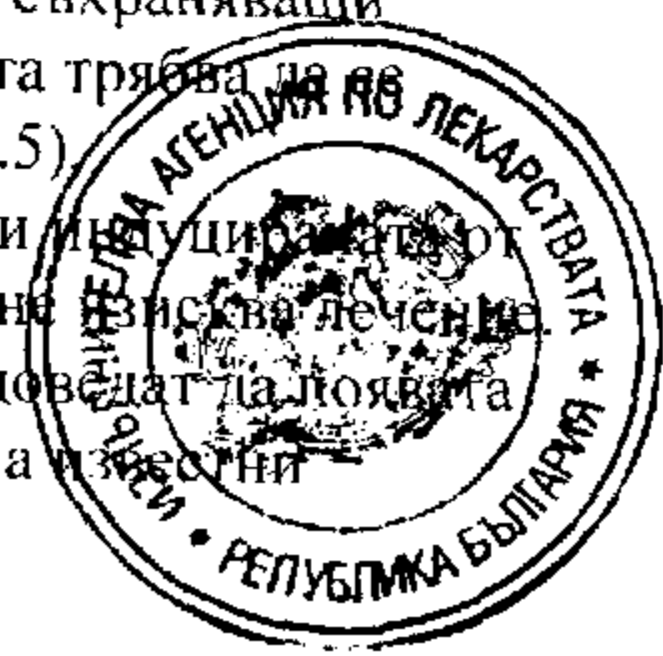
Както при всички пациенти на диуретично лечение е необходимо периодически проследяване на серумните електролити през определен интервал от време.

Тиазидите включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза).

Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт 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 по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на подлежащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Ирбекон-Ко 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 Ирбекон-Ко (вж. точка 4.5).

Няма доказателства, че ирбесартан би могъл да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение. Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на периодично леко повишение на серумния калций, при отсъствието на



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

Комбиниране на литий с Ирбекон-Ко не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест

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

Общи

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

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид могат да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза. Екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес е било съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

При употребата на тиазидни диуретици са били докладвани реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се развие реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на терапията. Ако се приеме за необходимо подновяване на приложението на диуретика, препоръчва се защита на откритите части на тялото от слънцето или изкуствени ултравиолетови лъчи тип А (UVA).

Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II-рецепторни антагонисти по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРА не се счита за жизнено необходима, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При потвърждаване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно преустановено и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3. и 4.6).

Остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома

Сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидни лекарства могат да причинят реакция на идиосинক্রазия с преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома като резултат. 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, която



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 пеницилини (вж. точка 4.8).

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни продукти

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

Литий

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

Лекарствени продукти, повлияващи калий

Понижаващият съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, може да се очаква този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий да бъде потенциран от други лекарствени



продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), могат да доведат до повишаване 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 нарушенията на серумния калий

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий при приложението на Ирбекон-Ко 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 НСПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително 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 пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан

При клинични изпитвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е била повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са били 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 е променила при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид

При съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти могат да взаимодействат с тиазидните диуретици.

Алкохол

Може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални лекарства и инсулини)

Може да е необходимо адаптиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4).



Холестирамин и колестиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли.

Ирбекон-Ко трябва да се приема най-малко един час преди или четири часа след приема на следните лекарства.

Кортикостероиди, АКТХ

Недостигът на електролити особено хипокалиемия, може да бъде повишен.

Сърдечни гликозиди

Предизвиканите от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятстват появата на индуцираните от дигиталиса 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.

Недеполяриращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин)

Ефектът на недеполяриращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид.

Лекарствени продукти за лечение на подагра

Може да се наложи адаптиране на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид 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 хипертензивните реакции при алопуринол.

Калциеви соли

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

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 бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните продукти (напр. атропин, бепериден) могат да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния



мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите могат да повишат риска от нежеланите реакции причинени от амантадин. Тиазидите могат да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на АИРА по време на първия триместър от бременността не се препоръчва (вж. точка 4.4). Употребата на АИРА по време на втори и трети триместър от бременността е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бременност

Ангиотензин-II рецепторни антагонисти (AIIRAs)

Епидемиологичните доказателства по отношение риска от тератогенни ефекти след излагане на АСЕ инхибитори, по време на първия триместър от бременността не са категорични, но все пак слабо повишение на риска не може да бъде изключено. Тъй като не са налични контролирани епидемиологични данни за риска с ангиотензин II рецепторните антагонисти (АИРА), подобни рискове могат да съществуват и за тази група продукти. Освен ако продължаването на терапията с АИРА не се счита за жизнено необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При потвърждаване на бременност, лечението с АИРА трябва да бъде незабавно преустановено и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с АИРА по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако се установи експозиция на АИРА по време на втория и третия триместър от бременността, се препоръчва ехографско изследване на черепа и бъбречната функция.

Новородените, чиито майки са приемали АИРА, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява 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 предизвиква фето-плацентарна 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 плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, 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 Ирбекон-Ко 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 (AIIAs)

Тъй като няма информация за употребата на Ирбекон-Ко по време на кърмене, употребата на Ирбекон-Ко не се препоръчва. За предпочитане е по време на кърмене да се използват продукти с известен профил на безопасност, особено при новородени и 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. Използването на Ирбекон-Ко по време на кърмене не се препоръчва. Ако Ирбекон-Ко се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани 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 си свойства, не се очаква Ирбекон-Ко 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

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани проучвания, 29,5% от пациентите са получили нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били замаяност



(5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и проблеми в уринирането (1,4%). Освен това, повишаване на урейния азот в кръвта (BUN) (2,3%), на креатинкиназа (1,7%) и креатинина (1,1%), също са наблюдавани често по време на проучванията.

Таблица 1. показва нежеланите реакции, получени от спонтанни съобщения и по време на плацебо контролирани проучвания.

Честотата на представените по-долу нежелани реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта им.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции получени от плацебо контролирани изпитвания и спонтанни съобщения*.

<i>Изследвания</i>	Чести	Повишено ниво на урейния азот в кръвта, креатинин и креатинин киназа
	Нечести	Понижен серумен калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения</i>	Нечести	Синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Световъртеж
	Нечести	Ортостатичен световъртеж
	С неизвестна честота	Главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	С неизвестна честота	Тинитус
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	С неизвестна честота	Кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Гадене/повръщане
	Нечести	Диария
	С неизвестна честота	Диспепсия, дисгеузия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Чести	Необичайно уриниране
	С неизвестна честота	Нарушена бъбречна функция, включително изолирани случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти в риск (вж. точка 4.4).
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>	Нечести	Оток на крайниците
	С неизвестна честота	Артралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Нечести	Жълтеница
	С неизвестна честота	Хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения</i>	Нечести	Зачервяване
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Отпадналост



<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	С неизвестна честота	Хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	С неизвестна честота	Сексуална дисфункция, промени в либидото

Допълнителна информация за отделните съставки: като допълнение към нежеланите реакции, описани по-горе за комбинирания продукт, другите нежелани реакции, които са били докладвани за всяка от съставките на комбинацията могат да се проявят при Ирбекон-Ко. Таблицы 2. и 3. по-долу дават в детайли нежеланите реакции, съобщени за отделните компоненти на Ирбекон-Ко.

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции докладвани при употребата на **ирбесартан** самостоятелно.

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Нечести	Болка в гърдите
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота	Тромбоцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция, включително анафилактичен шок

Таблица 3. Нежелани реакции докладвани при употребата на **хидрохлоротиазид** самостоятелно.

<i>Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
<i>Изследвания</i>	С неизвестна честота	Електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишен холестерол и триглицериди
<i>Сърдечни нарушения</i>	С неизвестна честота	Сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота	Апластична анемия, потискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система</i>	С неизвестна честота	Вертиго, парестезия, безпокойство



<i>Нарушения на окото</i>	С неизвестна честота	Преходно замъглено виждане, ксантопсия, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	С неизвестна честота	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	С неизвестна честота	Панкреатит, анорексия, диария, констипация, възпаление на стомаха, сиалоаденит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	С неизвестна честота	Интерстициален нефрит, нарушение на бъбречната функция
<i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i>	С неизвестна честота	Анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожна форма на лупус подобни реакции, реактивация на кожен лупус еритематодес, реакции на фоточувствителност, обрив, уртикария.
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>	С неизвестна честота	Слабост, мускулни спазми
<i>Съдови нарушения</i>	С неизвестна честота	Постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	С неизвестна честота	Повишена температура
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	С неизвестна честота	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения</i>	С неизвестна честота	Депресия, нарушения на съня

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

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8,
1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с комбинациите от ирбесартан и хидрохлоротиазид. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикване 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 анти-аритмични 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

Ирбекон-Ко е комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист ирбесартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента



адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен в сравнение с всеки от отделните компоненти приложени самостоятелно.

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

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява 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 тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

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

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациента) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желан 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, така и на диастолното налягане (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид веднъж дневно предизвиква систолно/диастолно понижение на кръвното налягане в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) с 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква по-нататъшно



дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижение от 15,8/10,0 mm Hg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg е било 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета е било 68% и 76% при употреба съответно на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан/хидрохлоротиазид 300 mg/12,5 mg. Тези 24-часови ефекти са били наблюдавани без твърде голямо понижение на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижение на кръвното налягане при еднократен дневен прием. При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mm Hg разлика с плацебо.

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

Не са провеждани клинични изпитвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните проучвания 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. Подобен е случаят с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, антихипертензивният отговор при пациенти от черната раса е забележимо по-слаб при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на пациенти от други раси.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

Основната цел на това изследване е била да се съпостави съотношението на пациентите, 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 била приблизително 172/113 mm Hg при всяка от лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съответно 30,8/24,0 mm Hg и 21,1/19,3 mm Hg за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан (p <0,0001).

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

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 тип 2 и диабетна нефропатия.

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

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

ALTITUDE (клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и 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-често наблюдавани в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Немеланомен рак на кожата: въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и ПМРК. 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 случаи 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 mg) (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 активни при перорален прием и изявата на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на ирбесартан/хидрохлоротиазид, абсолютната перорална бионаличност е от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Приемът на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан/хидрохлоротиазид. Пиковата 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 кръвните клетъчни елементи 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 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е била наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157-176 и 3,0-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози приемани веднъж дневно, е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (<20%). В проучване са били наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при



жени с хипертония. Въпреки това, не са били наблюдавани различия по отношение на елиминационният полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан също са били по-високи до известна степен при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18-40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не е бил променен значително. Не е необходима промяна на дозата при хора в старческа възраст. Средното време на полуелиминиране на плазмата варира от 5-15 часа.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Изследванията *in vitro* показват, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект.

Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се открива в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната, 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 са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид след перорално приложение е била оценена при плъхове и макаци в проучванията, продължили



до 6 месеца. Не са били установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на терапевтичната употреба при хора.

Описаните по-долу промени наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали комбинацията от ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно, са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са били наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

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

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

Не са били установени тератогенни ефекти при плъхове, на които е била давана комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектите на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид спрямо фертилитета, не са били оценявани в проучвания с животни, тъй като и при животни и при хора няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. При проведени проучвания при животни обаче, е било установено, че друг антагонист на ангиотензин-II приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато е бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Карциногенният потенциал на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на третичните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан (≥250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижаване на



параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) ирбесартан при плъхове и макаци, са били установени дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина), като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са били определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози ирбесартан при хора, хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломеруларни клетки изглежда няма клинично значение.

Не е имало данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са 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, имплантатите 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 лактиращи плъхове.

Проучванията при животни с ирбесартан са показали преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които са отзвучали след раждането. При зайци, в дози причиняващи значителна токсичност или смърт на майката, са били наблюдавани аборт или ранна резорбция. При плъхове или зайци не са били наблюдавани тератогенни ефекти.

Хидрохлоротиазид

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Калциева карбоксиметилцелулоза

Колоиден силициев диоксид

Повидон (PVP K29/32)

Натриев нишестен гликолат (тип А)



Талк
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката:

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Жълт железен диоксид (E172)
Червен железен диоксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ирбекон-Ко 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки се доставя в PVC/PE/PVDC/Alu блистери, съдържащи 28 или 30 таблетки, поставени в картонена кутия с листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. "Пейо К. Яворов" №44, ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2020

