

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## КО-ІРБЕСАН® (CO-IRBESAN)

### **Склад:**

#### *діючі речовини:*

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить: ірбесартану 150 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або ірбесартану 300 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

*Допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття \*Opadry Pink OY – 34948.

\*Склад покриття Opadry Pink OY – 34948: гідроксипропілметилцелюлоза (2910), поліетиленгліколь 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

#### *Основні фізико-хімічні властивості:*

150 мг/12,5 мг: овальні двоопуклі таблетки рожевого кольору, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку;

300 мг/12,5 мг: продовгуваті таблетки рожевого кольору, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку.

### **Фармакотерапевтична група.**

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ С09D А04.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* КО-ІРБЕСАН являє собою поєднання антагоніста рецепторів ангіотензину-II, ірбесартану і тіазидового діуретика гідрохлоротіазиду. Поєднання цих складових має додатковий протигіпертензивний ефект, при якому артеріальний тиск зменшується у значно більше, ніж при застосуванні будь-якої складової окремо.

Ірбесартан — це сильнодіючий, перорально активний, селективної дії антагоніст рецепторів ангіотензину-II (підтипу А<sub>1</sub>). Він може блокувати всі дії ангіотензину-II, які забезпечуються рецептором А<sub>1</sub> незалежно від джерела або способу синтезу ангіотензину-II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину-II (А<sub>1</sub>) стає причиною підвищення рівнів реніну і рівнів ангіотензину-II в плазмі крові, а також зменшення концентрації альдостерону в плазмі крові. Окремо ірбесартан при його застосуванні в рекомендованих дозах пацієнтами без ризику виникнення електролітного дисбалансу істотно не впливає на рівні калію в сироватці крові. Ірбесартан не пригнічує АПФ (кініназу-II), фермент, який генерує ангіотензин-II, а також розкладає брадикінін на неактивні метаболіти. Ірбесартан не потребує метаболічної активації.

Гідрохлоротіазид — це тіазидовий діуретик. Механізм протигіпертензивного ефекту тіазидових діуретиків на цей час в повному обсязі не з'ясований. Тіазиди чинять вплив на механізми повторного всмоктування електролітіву ниркових каналах, безпосередньо посилюючи виведення натрію і хлориду приблизно в однакових кількостях. За рахунок діуретичної дії гідрохлоротіазиду зменшується об'єм плазми, збільшується активність реніну плазми, секреція альдостерону, внаслідок чого збільшується втрата калію і бікарбонату з сечею і зменшується концентрація калію в сироватці крові. Ймовірно через блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при одночасному застосуванні ірбесартану існує тенденція до компенсації втрати калію. При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез розпочинається через 2 години, а піковий ефект настає приблизно на 4- й годині, тоді як його дія триває приблизно 6-12 годин.

Поєднання гідрохлоротіазиду і ірбесартану обумовлюють дозозалежне додаткове зменшення артеріального тиску в межах діапазону терапевтичних доз. Додання 12,5 мг гідрохлоротіазиду до 300 мг ірбесартану один раз на добу для пацієнтів, які не можуть належним чином контролюватися 300 мг окремо взятим ірбесартаном, призводило до коригованого плацебо зменшення діастолічного тиску крові до мінімального значення (через 24 години після застосування дози) в 6,1 мм рт. ст. Поєднання 300 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду призводило до загального зменшення систолічного / діастолічного тиску до 13,6/1,5 мм рт. ст. без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо.

За обмеженими клінічними даними (7 пацієнтів з 22) припускається, що пацієнти, які не контролюються поєднанням 300 мг / 12,5 мг, можуть давати відповідь при титруванні до 300 мг / 25 мг. У таких пацієнтів спостерігалось поступове зменшення артеріального тиску як в межах систолічного артеріального тиску (САТ), так і в межах діастолічного артеріального тиску (ДАТ) (відповідно 13,8 / 3 мм. рт. ст.). При застосуванні один раз на добу дозування в 150 мг ірбесартану і 12,5 гідрохлоротіазиду давало зменшення середнього систолічного / діастолічного артеріального тиску з коригуванням даних за результатами прийому плацебо до рівня 12,9 / 6,9 мм рт. ст. (через 24 години після застосування) у пацієнтів з гіпертензією від легкої до помірної форми. Піковий ефект спостерігався через 3-6 годин. При здійсненні оцінки шляхом амбулаторного моніторингу артеріального тиску поєднання 150 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду при застосуванні один раз на добу давало послідовне зменшення артеріального тиску протягом 24 годин при середньому значенні зменшення систолічного / діастолічного артеріального тиску протягом 24 годин без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо, в 15,8 / 10,0 мм рт. ст. При визначенні шляхом амбулаторного моніторингу артеріального тиску перехід ефекту КО-ІРБЕСАН 150 мг / 12,5 мг від мінімального до максимального значення становив 100%. Ефекти від мінімального до пікового значення, які визначалися за допомогою тонометра під час відвідування лікаря становили 68% і 76% відповідно для препаратів КО-ІРБЕСАН 150 мг / 12,5 мг і КО-ІРБЕСАН 300 мг / 12,5 мг. Ці ефекти протягом 24 годин спостерігалися без надмірного зниження артеріального тиску відносно максимального значення і становлять безпечне і ефективне зменшення артеріального тиску протягом проміжку часу застосування однієї добової дози.

У пацієнтів, які належним чином не контролюються застосуванням 25 мг самого гідрохлоротіазиду, додавання ірбесартану давало додаткове середнє зменшення систолічного / діастолічного тиску без урахування даних, отриманих в результаті застосування плацебо, на рівні 11,1 / 7,2 мм рт. ст.

Ефект зменшення артеріального тиску ірбесартаном у поєднанні з гідрохлоротіазидом проявляється після прийому першої дози і триває протягом 1-2 тижнів, причому максимальний ефект настає через 6-8 тижнів. Під час довгострокових супроводжуваних досліджень ефект ірбесартану / гідрохлоротіазиду тривав протягом періоду, довшого за один рік. Хоча про це і не зазначено спеціально стосовно препарату КО-ІРБЕСАН, відновлення гіпертензії при застосуванні як ірбесартану, так і гідрохлоротіазиду не спостерігалось. Ефект впливу поєднання ірбесартану і гідрохлоротіазиду на рівень захворюваності і смертності не вивчався. Дані епідеміологічних досліджень показали, що при довготривалому лікуванні із застосуванням гідрохлоротіазиду зменшується ризик захворюваності і смертності внаслідок серцево-судинних захворювань.

Різниця у відповіді на застосування препарату КО-ІРБЕСАН немає незалежно від віку або статі. Як і з іншими лікарськими засобами, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, у чорношкірих пацієнтів з гіпертензією відповідь на монотерапію із застосуванням ірбесартану значно менша. Коли ірбесартан застосовується одночасно з малою дозою гідрохлоротіазиду (наприклад, 12,5 мг на добу), проти гіпертензивна відповідь у чорношкірих пацієнтів наближається до відповіді нечорношкірих пацієнтів. Ефективність і безпека препарату КО-ІРБЕСАН як початкової терапії при тяжкій формі гіпертензії (визначається як ТДАТ  $\geq$  110 мм рт. ст.) оцінювалася в рамках багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого, активно контрольованого, 8-тижневого дослідження за декількома напрямками. Загалом 697 пацієнтів були відібрані у випадковому порядку у співвідношенні 2:1 як для застосування ірбесартану / гідрохлоротіазиду в дозі 150 мг / 12,5 мг, так і для застосування ірбесартану в дозі 150 мг група через кожен тиждень систематично титрувалася за показником ефективності (перед оцінкою відповіді на найменшу дозу) відповідно до поєднання ірбесартану / гідрохлоротіазиду в дозі 300 мг / 25 мг або ірбесартану в дозі 300 мг.

У дослідженні брало участь 58% чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 52,5 років, з яких вік 13% становив  $\geq$  65 років і лише вік 2% пацієнтів становив  $\geq$  75 років. Дванадцять відсотків (12%) пацієнтів були хворі на діабет, 34% — на гіперліпідемію, а серцево-судинними захворюваннями, які зустрічалися найчастіше, була стенокардія в стабільній формі, яка спостерігалася у 3,5% учасників.

Головною метою цього дослідження було порівняння співвідношення пацієнтів, ТДАТ яких контролюється (ТДАТ  $<$  90 мм. рт. ст.) на 5-му тижні лікування. Сорок сім відсотків (47%) пацієнтів, які приймали комбінований засіб, досягли мінімального значення ТДАТ  $<$  90 мм. рт. ст. порівняно з 33,2% пацієнтів, які приймали ірбесартан ( $p = 0,0005$ ). Середній початковий артеріальний тиск становив приблизно 172 / 113 мм рт. ст. в кожній групі учасників і зменшення ТСАТ / ТДАТ на п'ятий тиждень становило 30,8 / 24,0 мм

рт. ст. і 21,1 / 19,3 мм рт. ст. відповідно для ірбесартану / гідрохлоротіазиду і ірбесартану ( $P < 0,0001$ ).  
Типи і кількість випадків побічних дій у пацієнтів, які проходили лікування із застосування комбінованого засобу, про які повідомлялося, були подібними до профілю побічних дій у пацієнтів, які гримували монотерапію. Протягом 8-тижневого періоду лікування в жодній групі учасників не було повідомлено про жоден випадок втрати свідомості. У 0,6% і 0% пацієнтів спостерігалось зменшення артеріального тиску, і у 2,8% і 3,1% пацієнтів — запаморочення як побічні реакції, про які повідомлялося відповідно в групі, яка приймала комбінований засіб, і в групі, яка застосовувала монотерапію.

#### *Фармакокінетика.*

Одночасне застосування гідрохлоротіазиду і ірбесартану не чинить впливу на фармакокінетику будь-якого з компонентів лікарських засобів.

Ірбесартан і гідрохлоротіазид становлять собою перорально активні препарати і при своїй активності не потребують біологічного перетворення. Після перорального застосування препарату КО-ІРБЕСАН абсолютна пероральна біодоступність становить 60-80% і 50-80% відповідно для ірбесартану і гідрохлоротіазиду. На біодоступність препарату КО-ІРБЕСАН їжа не впливає. Пікове значення концентрації у плазмі крові досягається через 1,5-2 години після перорального застосування для ірбесартану і через 1-2,5 години для гідрохлоротіазиду.

Зв'язування ірбесартану з білками плазми становить приблизно 96%, причому зв'язування з клітинними складовими крові надзвичайно низьке настільки, що ним можна знехтувати. Об'єм розподілу ірбесартану становить 53-93 літри. Гідрохлоротіазид зв'язується з білками плазми крові на 68% і його підтверджений об'єм розподілу становить

0,83-1,14 л/кг.

Ірбесартан показує лінійну і пропорційну дозуванню фармакокінетику в рамках діапазону дозування від 10 до 600 мг. Спостерігалось збільшення всмоктування при дозах, менших від 600 мг; механізм цього не з'ясований. Загальне виведення з організму через нирки становить відповідно 157-176 і 3,0-3,5 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення ірбесартану становить 11-15 годин. Стабільні рівні концентрації плазми крові досягаються протягом 3 днів після початку режиму прийому однієї дози на добу. Обмежене накопичення ірбесартану (< 20%) спостерігається в плазмі крові після повторного прийому добової дози. В рамках дослідження дещо вищі рівні концентрації ірбесартану в плазмі крові спостерігалися у пацієнтів жіночої статі з гіпертензією. Однак, різниці між періодом напіввиведення і накопиченням ірбесартану виявлено не було. Для пацієнтів жіночої статі коригування дозування не потребується. Значення AUC і  $C_{max}$  для ірбесартану також були дещо вищими у пацієнтів похилого віку ( $\geq 65$  років), ніж у молодих пацієнтів (18 - 40 років). Однак, кінцеве значення періоду напіввиведення істотно не відрізнялося. Для пацієнтів похилого віку коригування дозування непотрібно. Середнє значення періоду напіввиведення гідрохлоротіазиду з плазми крові згідно з повідомленими даними становить 5-15 годин.

Після перорального або внутрішньовенного застосування  $^{14}C$  ірбесартану 80-85% радіоактивності плазми крові, що циркулює, відноситься до незміненого ірбесартану. Ірбесартан метаболізується печінкою завдяки сполученню з глюкуронідами і окисненню. Основний метаболіт, який перебуває в циркуляції, — ірбесартану глюкуронід (приблизно 6%). Дослідження *in vitro* показують, що ірбесартан перш за все окислюється цитохромним ферментом P450 CYP2C9; ізофермент CYP3A4 має незначний вплив, яким можна знехтувати. Ірбесартан і його метаболіти виводяться як печінкою, так і нирками. Або після перорального, або після внутрішньовенного застосування  $^{14}C$  ірбесартану приблизно 20% радіоактивності виводиться з сечею, а решта — з фекаліями. Менше 2% дози виводиться з сечею у формі незміненого ірбесартану. Гідрохлоротіазид не метаболізується, проте швидко виводиться нирками. Принаймні 61% перорально застосовуваної дози виводиться в незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид перетинає плацентарний бар'єр, проте не долає гематоенцефалічного бар'єру, і потрапляє у материнське молоко.  
**Ниркова недостатність:** у пацієнтів з нирковою недостатністю або у пацієнтів, які проходять гемодіаліз, параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Повідомлялося, що у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 20 мл/хв. період напіввиведення гідрохлоротіазиду зростав до 21 години.

**Печінкова недостатність** у пацієнтів з цирозом печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Дослідження із залученням пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності не проводилися.

## **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії.

Ця комбінація з фіксованою дозою показана дорослим пацієнтам, артеріальний тиск яких не може належним чином контролюватися тільки ірбесартаном або гідрохлоротіазидом.

## **Противоказання.**

- Підвищена чутливість до активних речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до будь-яких речовин, які є похідними сульфонамідів (гідрохлоротіазид — речовина, похідна сульфонамідів).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Годування груддю.
- Тяжка форма ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.).
- Стійка форма гіпокаліємії, гіперкальціємія.
- Тяжка форма печінкової недостатності, цироз печінки і холестаза.
- Дитячий вік.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Інші протигіпертензивні препарати антигіпертензивний ефект препарату КО-ІРБЕСАН, може посилюватися за рахунок одночасного приймання інших антигіпертензивних препаратів. Ірбесартан і гідрохлоротіазид (у дозах до 300 мг ірбесартану / 25 мг гідрохлоротіазиду) безпечно застосовувалися з іншими протигіпертензивними препаратами, включаючи блокатори кальцієвих каналів і бета-адрену блокаторів. Попереднє лікування діуретиками високих дозах може призводити до зменшення об'єму крові і ризику виникнення зменшеного артеріального тиску з початком лікування із застосуванням ірбесартану з тіазидовими діуретиками, якщо тільки попередньо не було усунуто зменшення об'єму крові.

Літій: повідомлялося про тимчасові підвищення рівнів концентрації літію в сироватці крові і токсичності під час одночасного застосування літію з інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту. На цей час повідомлялося про дуже рідкісні випадки подібних ефектів при застосуванні ірбесартану. Крім того тіазиди зменшують виведення літію нирками, тому при застосуванні КО-ІРБЕСАН ризик токсичної дії літію може підвищуватися. Таким чином, поєднувати літій КО-ІРБЕСАН не рекомендується. Якщо таке поєднання виявиться потрібним, то рекомендується здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові.

Лікарські засоби, які виводять калій ефект виведення калію за рахунок гідрохлоротіазиду пом'якшується ефектом збереження калію за рахунок ірбесартану. Однак, вважається, що цей вплив гідрохлоротіазиду на рівні калію в сироватці крові може відбуватися за рахунок інших лікарських засобів, пов'язаних зі втратою калію і гіпокаліємією (наприклад, інших діуретиків, які виводять калій, слабляючих засобів, амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G натрію). І навпаки, виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які пригнічують ренін-ангіотензинову систему, одночасне застосування діуретиків, які не виводять калію, додаткових засобів, які містять калій, заміниками солей, які містять калій, або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівні калію в сироватці крові (наприклад, гепарину натрію), можуть призводити до підвищення рівнів калію в сироватці крові. Рекомендується здійснювати належний моніторинг рівнів калію в сироватці крові у пацієнтів з таким ризиком.

Лікарські засоби, які зазнають впливу з боку порушення вмісту калію в сироватці крові рекомендується здійснювати періодичний моніторинг вмісту калію в сироватці крові, коли КО-ІРБЕСАН застосовується одночасно з лікарськими засобами, токсичність яких підвищується при порушенні вмісту калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки, протиаритмічні засоби).

Нестероїдні протизапальні засоби: коли антагоністи ангіотензину-II застосовуються одночасно з нестероїдними протизапальними засобами (тобто, селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) і неселективними нестероїдними протизапальними засобами), може спостерігатися послаблення протигіпертензивного ефекту.

Як і з інгібіторами АЕ, одночасне застосування антагоністів ангіотензину-II і нестероїдних протизапальних засобів може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливе виникнення гострої ниркової недостатності і підвищення рівню калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з попередньо існуючим несприятливим станом функції нирок. Поєднання повинно застосовуватися з пересторогою, особливо у пацієнтів похилого віку. Пацієнтам мають у належній кількості

отримувати рідину, і увага повинна звертатися на моніторинг функції нирок після початку такої комбінованої терапії, а також періодично і пізніше.

Додаткова інформація про взаємодію ірбесартану за даними клінічних досліджень фармакокінетика ірбесартану гідрохлоротіазидом не порушується. Ірбесартан головним чином виводиться СУР2С9 і у менше за рахунок глюкуронідації. Істотної фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії не спостерігалось, коли ірбесартан застосовувався разом з варфарином, лікарським засобом, який метаболізується СУР2С9. Вплив таких індукторів СУР2С9, як рифампіцин, на фармакокінетику ірбесартану не визначений. Внаслідок паралельного застосування ірбесартану фармакокінетика дигоксину не змінювалася.

Додаткова інформація про взаємодію гідрохлоротіазиду при паралельному застосуванні з тіазидовими діуретиками можлива взаємодія з такими лікарськими засобами:

*Спирт*: може спричинитися ортостатична гіпотензія

*Протидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби і інсуліни)* може знадобитися коригування дозування протидіабетичного лікарського засобу.

*Холестирамінові і холестиолові смоли*: в присутності аніонних обмінних смол порушується всмоктування гідрохлоротіазиду.

*Кортикостероїди, АКГГ*: зменшення об'єму електролітів, особливо може посилюватися гіпокаліємія.

*Глікозиди наперстянки*: тіазид-індукована гіпокаліємія або гіпомагніємія сприяє розвитку серцевих аритмій, індукованих глікозидами наперстянки.

*Нестероїдні протизапальні засоби*: застосування нестероїдних протизапальних засобів може у деяких пацієнтів зменшувати діуретичний, натрійуретичний і протигіпертензивний ефект тіазидових діуретиків.

*Пресорні аміни (наприклад, норадреналін)*: дія пресорних амінів може послаблюватися, але не настільки, щоб виключати їхнє застосування.

*Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарин)*: дія недеполяризуючих міорелаксантів може підсилюватися гідрохлоротіазидом.

*Лікарські засоби від подагри* може потребуватися коригування дозування лікарських засобів від подагри, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може потребуватися підвищення дозування пробенециду або сульфінпіразону. При спільному застосуванні тіазидових діуретиків може збільшуватися кількість випадків реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.

*Солі кальцію*: тіазидові діуретики можуть підвищувати рівні кальцію в сироватці крові через зменшення виведення. Якщо повинні призначатися додаткові засоби, що містять кальцій або лікарські засоби, які не виводять кальцію (наприклад, терапія із застосуванням вітаміну D), то повинні контролюватися рівні кальцію в сироватці крові імає відповідним чином коригуватися дозування кальцію.

*Інші форми взаємодії*: гіперглікемічний ефект бета-блокаторів і діазоксиду може посилюватися тіазидами. Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, беперіден) можуть підвищувати біодоступність діуретиків тіазидового типу шляхом зменшення тону шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка. Тіазиди можуть підвищувати ризик несприятливих ефектів, спричинених амантадином. Тіазиди можуть зменшувати ниркове виведення цитотоксичних лікарських засобів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексану) і посилювати їхні ефекти пригнічення функції кісткового мозку.

### ***Особливості застосування.***

Зменшений артеріальний тиск – пацієнти з низьким об'ємом крові КО-ІРБЕСАН рідко асоціюється з симптоматичним зменшенням артеріального тиску у пацієнтів з гіпертензією без присутності інших факторів ризику виникнення зменшеного артеріального тиску. Симптоматичне зменшення артеріального тиску може виникати у пацієнтів, у яких внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, обмеженого споживання солі з їжею, діареї або блювання зменшений об'єм крові та/або вміст натрію. Такі стани повинні коригуватися до початку лікування препаратом КО-ІРБЕСАН

Стеноз ниркових артерій – реноваскулярна гіпертензія існує підвищений ризик виникнення тяжкої форми зменшення артеріального тиску і ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, лікуються інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту або антагоністами рецепторів ангіотензину-II. Коли при застосуванні препаратом КО-ІРБЕСАН це не спостерігається, то повинен очікуватися подібний ефект.

Ниркова недостатність і трансплантація нирок: коли КО-ІРБЕСАН застосовується пацієнтами з порушенням функції нирок, рекомендується здійснювати періодичний моніторинг вмісту кальцію,

креатиніну і сечової кислоти в сироватці крові. Немає досвіду застосування препаратом КО-ІРБЕСАН пацієнтами, яким нещодавно було здійснено трансплантацію нирок. КО-ІРБЕСАН не повинен застосовуватися пацієнтами з тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.). У пацієнтів з порушенням функції нирок може виникати азотемія, асоційована з тіазидовими діуретиками. Коригування дозування непотрібно для пацієнтів з нирковою недостатністю, кліренс креатиніну в яких  $\geq 30$  мл/хв. Однак, пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв., але

< 60 мл/хв.) ця комбінація з фіксованою дозою повинна застосовуватися з пересторогою.

Печінкова недостатність з пересторогою тіазиди повинні застосовуватися пацієнтами з порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни балансу рідини і електролітного балансу можуть прискорити настання печінкової коми. Немає клінічного досвіду застосування препаратом КО-ІРБЕСАН пацієнтами з печінковою недостатністю.

Стеноз аортального і мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, спеціальні заходи перестороги повинні застосовуватися щодо пацієнтів, які страждають на стеноз аортального або мітрального клапана, абона обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

Первинний альдостеронізм: у пацієнтів з первинним альдостеронізмом, як правило, не виникає гіпотензивний ефект при застосуванні засобів, які діють шляхом принічення ренін-ангіотензинової системи. Тому застосування препаратом КО-ІРБЕСАН не рекомендується.

Вплив на обмін речовин і ендокринну систему: при терапії тіазидовими діуретиками може порушуватися толерантність до глюкози. Виникає потреба у коригуванні дозування інсуліну або перорально застосовуваних гіпоглікемічних препаратів для пацієнтів, хворих на діабет. Під час терапії тіазидовими діуретиками можуть проявлятися ознаки цукрового діабету, який перебував у латентній стадії.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцериду пов'язують з терапією із застосуванням тіазидових діуретиків; однак при дозі в 12,5 мг, яка міститься в препараті КО-ІРБЕСАН, повідомлялося про мінімальний ефект або про відсутність будь-якого ефекту.

У деяких пацієнтів, які тримують терапію тіазидовими діуретиками може виникати гіперурикемія або проявлятися ознаки подагри.

Порушення електролітного балансу як і для будь-яких пацієнтів, які приймають діуретики, через відповідні проміжки часу повинен періодично перевірятися рівень електролітів у сироватці крові.

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення балансу рідини або електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Характерні ознаки порушення балансу рідини або електролітів, на які слід звертати увагу, — сухість роти, спрага, слабкість, кволість, сонливість, занепокоєння, біль або судоми м'язів, м'язова слабкість, зменшення артеріального тиску, олігурія, тахікардія і такі шлунково-кишкові розлади, як нудота або блювання.

Хоча гіпокаліємія і може розвиватися при застосуванні тіазидових діуретиків, паралельна терапія із застосуванням ірбесартану може послаблювати гіпокаліємію, яка виникає при застосуванні діуретиків.

Найвищий ризик розвитку гіпокаліємії у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів з інтенсивним діурезом, у пацієнтів, які перорально приймають неналежні кількості електролітів, і у пацієнтів, які паралельно проходять лікування із застосуванням кортикостероїдів або АКТГ. І навпаки, гірркаліємія може виникати через присутність ірбесартану в складі препарату КО-ІРБЕСАН, особливо за наявності ниркової недостатності та/або серцевої недостатності, а також цукрового діабету. Рекомендується здійснювати належний моніторинг вмісту калію в сироватці крові у пацієнтів, щодо яких існує такий ризик. З препаратом КО-ІРБЕСАН з пересторогою повинні застосовуватися діуретики, які не виводять калію, додаткові препарати калію або замінники солей, які містять калій.

Свідчень про те, що ірбесартан може послаблювати або запобігати виникненню гіпонатріємії внаслідок застосування діуретиків, немає. Дефіцит хлориду загалом трапляється в легкій формі і як правило, лікування не потребує.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію з сечею і спричиняють тимчасове і незначне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові за відсутності відомих розладів кальцієвого обміну. Виражена форма гіперкальціємії може свідчити про латентну стадію гіперпаратиреозу. Перед проведенням аналізів функції паращитоподібної залози приймання тіазидів має припинятися.

Було показано, що тiazиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призводити до виникнення гіпомагніємії.

Літій не рекомендується одночасно застосовувати літій КО-ІРБЕСАН.

Антидопінговий контроль: гідрохлоротіазид, який міститься в цьому лікарському засобі, може дати позитивний аналітичний результат при проведенні антидопінгового контролю.

Загальні заходи перестороги у пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежть головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у пацієнтів з тяжкою формою застійної серцевої недостатності або початковим захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій), лікування із застосуванням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або антагоністів рецепторів ангіотензину-II, які чинять вплив на цю систему, пов'язується з гострою гіпотензією, азотемією, олігурією або рідко з гострою нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу, надмірне зменшення артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічним серцево-судинним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду можуть виникати у пацієнтів, у яких в анамнезі є або відсутні алергія або бронхіальна астма, проте вони з більшою вірогідністю виникають у пацієнтів з наявністю такої патології в анамнезі. Повідомлялось про загострення або активацію системного червоного вовчак при застосуванні тiazидових діуретиків.

Повідомлялось про реакції фоточутливості при застосуванні тiazидових діуретиків. Якщо під час лікування виникає реакція фоточутливості, то рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування таких діуретиків вважається потрібним, то рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від потрапляння сонячного проміння або штучного випромінювання в спектрі УФА.

Лактоза: цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, що спостерігається рідко, дефіцитом лактази Леппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози, не повинні приймати цей лікарський засіб.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Вагітність

Препарат протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Лактація

Під час годування груддю застосування препаратом КО-ІРБЕСАН протипоказане.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Досліджень про вплив на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами не проводилося. Виходячи з фармакодинамічних властивостей препарату КО-ІРБЕСАН, його вплив на цю здатність малоймовірний. При керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами слід враховувати, що під час лікування гіпертензії може виникати сонливість або стомлюваність.

**Спосіб застосування та дози.**

КО-ІРБЕСАН застосовується один раз на добу незалежно від прийому їжі

Може рекомендуватися титрування дози окремими складовими (тобто ірбесартаном і гідрохлоротіазидом). При клінічній доцільності може розглядатися можливість безпосереднього переходу від монотерапії до фіксованих комбінацій:

- КО-ІРБЕСАН 150 мг / 12,5 мг може застосовуватися пацієнтами, артеріальний тиск яких не може належним чином контролюватися самим гідрохлоротіазидом або ірбесартаном у дозі 150 мг;
- КО-ІРБЕСАН 300 мг / 12,5 мг може застосовуватися пацієнтами, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється ірбесартаном у дозі 300 мг або препаратом КО-ІРБЕСАН 150 мг / 12,5 мг;
- КО-ІРБЕСАН 300 мг / 25 мг може застосовуватися пацієнтами, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється.

Дози, які перевищують 300 мг ірбесартану / 25 мг гідрохлоротіазиду один раз на добу, не рекомендуються.

При потребі, КО-ІРБЕСАН може застосовуватися з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

**Ниркова недостатність:** через присутність у складі гідрохлоротіазиду КО-ІРБЕСАН не рекомендується пацієнтам з тяжкою формою порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.). Для таких пацієнтів перевага надається петльовим діуретикам, а не тіазидам. Для пацієнтів з нирковою недостатністю, кліренс креатиніну у яких  $\geq 30$  мл/хв., коригування дозування не потрібно (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

**Печінкова недостатність:** КО-ІРБЕСАН не рекомендується пацієнтам з тяжкою формою печінкової недостатності. У пацієнтів з печінковою недостатністю тіазида повинні застосовуватися з пересторогою. Для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю коригування дозування препарату КО-ІРБЕСАН не потрібно (див. розділ «Протипоказання»).

**Пацієнти похилого віку:** для пацієнтів похилого віку коригування дозування КО-ІРБЕСАН не потрібно.

**Педіатричні пацієнти:** КО-ІРБЕСАН не рекомендується для застосування дітьми і підлітками через недостатні дані щодо безпечності та ефективності.

**Діти.** КО-ІРБЕСАН не рекомендується для застосування дітьми і підлітками через недостатність даних про безпечність і ефективність.

### **Передозування.**

Немає спеціальної інформації про лікування передозування препаратом КО-ІРБЕСАН. Пацієнт повинен проходити ретельний моніторинг, а лікування має бути симптоматичним і підтримуючим. Лікування залежить від часу, який минув з моменту застосування засобу і тяжкості симптомів. Заходи, що передбачаються, включають: викликати блювання та/або промити шлунок. При лікуванні передозування корисним може бути активоване вугілля. Потрібно часто контролювати рівні електролітів і креатиніну в сироватці крові. При виникненні гіпотензії пацієнта потрібно розмістити в лежачому положенні і швидко застосувати сольові розчини і провести поповнення об'єму рідини.

Найімовірнішими проявами передозування ірбесартаном вважаються гіпотензія і тахікардія; також може виникати брадикардія.

Передозування гідрохлоротіазидом пов'язується з виведенням електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією, гіпонатріємією) і зневодненням внаслідок інтенсивного діурезу. Найбільш звичні ознаки і симптоми передозування – нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до м'язових спазмів та/або посилювати серцеву аритмію через паралельне застосування глікозидів наперстянки або деяких протиаритмічних лікарських засобів.

Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Обсяг, в якому гідрохлоротіазид виводиться за допомогою гемодіалізу, не встановлений.

### **Побічні реакції.**

#### Поєднання ірбесартану / гідрохлоротіазиду

У таблиці 1 наведені побічні реакції, які спостерігаються і про які безпосередньо повідомлялось, а також побічні реакції, які спостерігалися в ході контрольованих досліджень із застосуванням плацебо, в яких 898 пацієнтів з гіпертензією отримували різні дози (діапазон: від 37,5 мг / 6,25 мг до 300 мг / 25 мг ірбесартану / гідрохлоротіазиду).

Таблиця 1

Побічні реакції, які спостерігалися в ході контрольованих досліджень із застосуванням плацебо, а також про які повідомлялося безпосередньо*		
Результати лабораторних досліджень	Часто	Підвищення вмісту азоту сечовини крові (АСК), креатиніну і креатинкінази.
	Не часто	Зменшення вмісту калію і натрію в сироватці крові.



<i>Серцеві розлади</i>	Не часто	Втрата свідомості, зменшення артеріального тиску, тахікардія, набряк.
<i>Розлади нервової системи</i>	Часто Не часто Невідомо	Запаморочення. Ортостатичне запаморочення. Головний біль.
<i>Порушення слуху і лабіринтного апарата</i>	Невідомо	Шум у вухах
<i>Розлади дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</i>	Невідомо	Кашель.
<i>Розлади шлунково-кишкового тракту</i>	Часто Не часто Невідомо	Нудота / блювання. Діарея. Диспепсія, дисгевзія.
<i>Розлади нирок і сечовивідної системи</i>	Часто Невідомо	Порушення сечовиділення. Порушення функції нирок, включаючи окремі випадки ниркової недостатності у пацієнтів, щодо яких існує такий ризик.
<i>Розлади м'язово-скелетної і сполучної тканини</i>	Не часто Невідомо	Набряк кінцівок Артралгія, міалгія
<i>Порушення обміну речовин і засвоєння поживних речовин</i>	Невідомо	Гіперкаліємія
<i>Судинні розлади</i>	Не часто	Почервоніння.
<i>Загальні розлади</i>	Часто	Стомлюваність.
<i>Розлади імунної системи</i>	Невідомо	Випадки таких реакцій підвищеної чутливості як ангіоедема, висипання, кропив'янка.
<i>Гепатобіліарні розлади</i>	Невідомо	Гепатит, порушення функції печінки.
<i>Розлади репродуктивної системи і функції молочних залоз</i>	Не часто	Порушення статевої функції, зміни лібідо

\* Частота випадків побічних реакцій, виявлених за результатами безпосередніх звітів, описується як "невідомо".

Додаткова інформація про окремі компоненти окрім побічних реакцій, наведених у переліку вище для комбінованого лікарського засобу та інші побічні реакції, про які попередньо повідомлялося стосовно одного з окремо взятих компонентів, можуть становити собою потенційні побічні реакції на препарат КО-ІРБЕСАН. У наведених нижче таблицях 2 і 3 зазначені побічні реакції, які, як повідомлялося, пов'язують з окремими компонентами препарату КО-ІРБЕСАН.

Таблиця 2

<i>Побічні реакції, які, як повідомлялося, пов'язують тільки із застосуванням ірбесартану.</i>		
<i>Загальні розлади і стан місця введення</i>	Не часто	Біль у грудній клітці

**Таблиця 3:** Побічні реакції (незалежно від лікарського засобу), які, як повідомлялося, пов'язуються тільки із застосуванням ідрохлоротіазиду

<i>Результати клінічних досліджень</i>	Невідомо	Порушення електролітного балансу (включаючи гіпокаліємію і гіпонатріємію), гіперурикемія, глюкозурія, гіперглікемія, підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів.
<i>Серцеві розлади</i>	Невідомо	Серцеві аритмії
<i>Розлади системи кровообігу і лімфатичної системи</i>	Невідомо	Апластична анемія, пригнічення функції кісткового мозку, нейтропенія / агранулоцитоз, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.
<i>Розлади нервової системи</i>	Невідомо	Запаморочення, парестезія, невиважені дії, занепокоєння.
<i>Розлади органів зору</i>	Невідомо	Тимчасове помутніння зору, ксантопсія.
<i>Розлади дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</i>	Невідомо	Ускладнення дихання (включаючи пневмоніт і набряк легенів).
<i>Розлади шлунково-кишкового тракту</i>	Невідомо	Панкреатит, анорексія, діарея, за пори, подразнення слизової шлунка, сіаладеніт, втрата апетиту.
<i>Розлади нирок і сечовивідної системи</i>	Невідомо	Інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок
<i>Розлади шкірної і підшкірної тканини</i>	Невідомо	Анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз, некротичний ангіт (васкуліт, шкірний васкуліт), шкірні реакції, подібні до захворювання на червоний вовчак, рецидив шкірного червоного вовчака, реакції фоточутливості, висипання, кропив'янка.
<i>Розлади м'язово-скелетної і сполучної тканини</i>	Невідомо	Слабкість, м'язові спазми
<i>Судинні розлади</i>	Невідомо	Постуральна гіпотензія
<i>Загальні розлади</i>	Невідомо	Лихоманка.
<i>Гепатобілярні розлади</i>	Невідомо	Жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця).
<i>Психіатричні розлади</i>	Невідомо	Депресія, порушення сну

Дозозалежні побічні ефекти гідрохлоротіазиду (зокрема порушення електролітного балансу) можуть посилюватися при титруванні гідрохлоротіазиду.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці  
Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 9 блістерів картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТДЖАРЕТ А.Ш.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Санкаклар Коуї 81100 м. Дюздже, Туреччина.