

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт  
CoAprovel 150/12.5 mg tablets  
КоАпровел 150/12, 5 mg

2. Качествен и количествен състав  
1 таблетка съдържа активни съставки:  
Irbesartan 150 mg  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg

Помощни съставки: Виж т.6.1

### 3. Лекарствена форма

Таблетки  
150/12.5 mg

Овални, двойно-изпъкнали, с гравирано сърце от едната страна и цифрите 2775 от другата.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Лечение на есенциална хипертония

Тази фиксирана комбинация е показана за лечение на пациенти, чието кръвно налягане не се повлиява достатъчно добре от ирбезартан или хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

CoAprovel може да се приема веднъж дневно, по време на хранене или извън периодите на хранене, от пациенти, чието кръвно налягане не се повлиява достатъчно добре от ирбезартан или хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно.

Препоръчва се адаптиране на дозата на отделните компоненти /ирбезартан и хидрохлоротиазид/.

В случаите, когато е клинично подходящо може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация включват:

\* При пациенти, чието кръвно налягане не се е повлияло достатъчно добре от хидрохлоротиазид или ирбезартан 150 mg самостоятелно, се прилага CoAprovel 150/12.5 mg

\* При пациенти, с недостатъчен клиничен отговор към ирбезартан 300 mg или CoAprovel 150/12.5 mg може да се приложи CoAprovel 300/12.5 mg.

Не се препоръчват дневни дози, по-високи от 300 mg ирбезартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

При необходимост, CoAprovel може да се прилага заедно с антихипертензивни средства /виж.4.5/

**Бъбречна недостатъчност:** поради съдържанието на хидрохлоротиазид, CoAprovel не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатинин клирънс < 30 ml/min/. При тази група болни се предпочита прилагането на

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-11237/26.07.05

677/28.06.05 *M. M. M.*



бримкови диуретици. При пациенти с креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min не е необходимо адаптиране на дозировката /виж 4.3 и 4.4/.

Хиповолемия: обемът и/или изчерпването на натрия трябва да се коригират преди прилагане на CoAprovel.

Чернодробна недостатъчност: Не е показано приложението на CoAprovel при болни с тежко чернодробно увреждане. Тиазидите трябва да се прилагат внимателно при такива пациенти. При болни с лека и умерена степен на чернодробна недостатъчност не се налага адаптиране на дозата на CoAprovel (виж 4.3.).

Пациенти в напреднала възраст : Не се налага адаптиране на дозата

Деца: при деца под 18 годишна възраст не е доказана безопасността и ефективността на CoAprovel.

#### 4.3 Противопоказания

Втори и трети триместър от бременността (виж 4.6)

Кърмене (виж 4.6)

Данни за свръхчувствителност към активните съставки, към някоя от помощните съставки (виж 6.1.) или към други сулфонамидни производни /хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно/.

Следните противопоказания се свързват с прием на хидрохлоротиазид:

\* Тежка бъбречна недостатъчност /креатининов клирънс  $< 30$  ml/min/

\* Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия

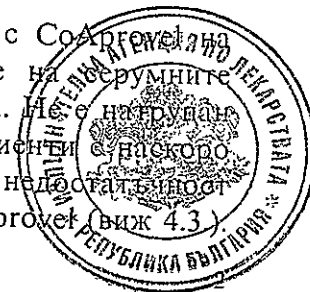
\* тежка чернодробна недостатъчност, билиарна цироза и холестаза

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Хипотония - Пациенти с хиповолемия: CoAprovel рядко предизвиква симптоматична хипотония при пациенти с хипертония без други рискови фактори за развитие на хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква да настъпи при болни с хиповолемия и/или ниско ниво на натрий, поради провеждане на интензивно лечение с диуретици, диета, бедна на готварска сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат овладяни преди започване на лечение с CoAprovel.

Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония: при пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек съществува повишен риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или с ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки че това не е наблюдавано, при прилагането на CoAprovel може да се очаква подобен ефект.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: при лечение с CoAprovel при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва проследяване на серумните концентрации на калий, серумния креатинин и пикочна киселина. Не е направен клиничен опит по отношение прилагането на препарата при пациенти с някоя от проведената бъбречна трансплантация. При тежка бъбречна недостатъчност /креатининов клирънс  $< 30$  ml/min/ не трябва да се прилага CoAprovel (виж 4.3.)



При пациенти с увредена бъбречна функция може да се отчете азотемия, свързана с тиазидния диуретик. При болни с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min не се налага адаптиране на дозата, но при пациенти с клирънс  $\geq 30$  ml/min, но  $< 60$  ml/min, тази фиксирана комбинация трябва да се прилага внимателно.

Чернодробно увреждане: тиазидните препарати трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като дори и малки нарушения във водно-електролитния баланс могат да доведат до развитие на чернодробна кома. Няма клиничен опит с употреба на CoAprovel при пациенти с чернодробно увреждане.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофна кардиомиопатия: както и при употреба на други вазодилататори, трябва да се обърне специално внимание на пациентите, страдащи от аортна или митрална стеноза, както и от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система, затова употребата на CoAprovel не се препоръчва.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазид може да повлияе глюкозния толеранс. При диабетици може да се наложи адаптиране на дозата инсулин или на пероралните антидиабетични средства. Лечението с тиазид може да доведе до отключване на латентен захарен диабет.

Лечението с тиазид е било свързано с повишаване концентрацията на холестерол и триглицериди, но при дозировка от 12.5 mg, която се съдържа в CoAprovel, се съобщават минимални ефекти.

Биха могли да се наблюдават хиперурикемия или манифестна подагра при някои пациенти, приемащи тиазид.

Нарушение на електролитния баланс: както при всяко лечение с диуретични средства, се препоръчва периодично определяне на серумните електролити през подходящи интервали от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат нарушение на водно-електролитния баланс /хипокалиемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза/. Признаци за това са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения, като гадене и повръщане.

Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременният прием на ирбезатран би могъл да коригира това явление. Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при болни с усилена диуреза, при пациенти, приемащи през устата неадекватни количества електролити и при болни, които провеждат едновременно лечение с кортикостероиди или АКТХ. В противовес на това, в комбинация с ирбесартан, компонент от състава на CoAprovel, може да настъпи хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Съответен клиничен мониторинг на калия в



серума се препоръчва при рискови пациенти. Калий-съхраняващите диуретици, както и продукти, съдържащи калий, трябва да се прилагат внимателно, когато се приемат едновременно с CoAprovel /виж т.4.5./

Няма доказателства, че ирбезартан понижава или предотвратява настъпването на хипонатриемия, в резултат от лечение с диуретични средства. Пониженото ниво на хлориди, обикновено е в лека степен и не изисква лечение.

Тиазидите могат да доведат до понижено отделяне на калций в урината и до интермитентно и леко-степенно повишаване на нивото на серумния калций, без да се проявят съответните ефекти от нарушения му метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде доказателство за латентен хиперпаратиреоидизъм. В такъв случай употребата на тиазиди трябва да се преустанови преди изследване на функциите на паратиреоидните жлези.

Тиазидите водят до повишено отделяне на магнезий в урината, в резултат на което може да настъпи хипомагнезиемия.

Литий: едновременната употреба на литий и CoAprovel не се препоръчва (виж т. 4.5)

Анти-допингов тест: Хидрохлоротиазид може да позитивира теста за допинг.

**Общи:** При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от действието на ренин-ангиотензин-алдостероновата система /напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии/, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим или с антагонисти на ангиотензин II рецептори, които действат върху тази система, е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или по-рядко остра бъбречна недостатъчност.

Както и при всички антихипертензивни средства, значителното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да предизвика инфаркт на миокарда или инсулт.

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

Съобщава се за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозус при употреба на тиазидни диуретици.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на CoAprovel може да се усили при едновременната употреба на други антихипертензивни средства. Ирбезартан и хидрохлоротиазид /в доза до 300 mg ирбезартан и 25 mg хлоротиазид/ са били прилагани без проблеми заедно с други антихипертензивни средства, включително калциеви антагонисти и бета-блокери. Предходно лечение с високи дози диуретични средства може да доведе до поява на хиповолемиа и риск от хипотония при начално лечение с ирбезартан с или без тиазиден диуретик, ако преди това хиповолемията не е била овладяна (виж 4.4.).

Литий: съобщава се за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и неговата токсичност при едновременна употреба на литий с ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни случаи са били наблюдавани до сега при употребата на ирбезартан. Освен това клирънс на литий се понижава под влиянието на тиазидни препарати при което



рискът от настъпване на литиева интоксикация се повишава при едновременна употреба на CoAprovel. Следователно едновременната употреба на литий и CoAprovel не се препоръчва (виж т. 4.4). Ако въпреки това е наложителна, внимателно се проследяват серумните концентрации на литий.

**Лекарствени средства, повлияващи концентрацията на калий:** Ефектът на хлоротиазида, който се изразява в понижаване концентрацията на калий, се смекчава в резултат на калий-съхраняващия ефект на ирбезартан, но това свойство на хлоротиазида може да се потенцира от други лекарствени средства, водещи до загуба на калий и хипокалиемия /напр. други диуретици с подобен ефект, лаксативни средства, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G-натриева сол, и ацетилсалицилова киселина/.

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

#### **Нестероидни противовъзпалителни средства:**

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

Подобно на ACE инхибиторите, едновременната употреба на антагонисти на ангиотензин II рецепторите и нестероидни противовъзпалителни средства може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция, включително и остра бъбречна недостатъчност, и увеличаване нивото на калий в плазмата, особено при пациенти със съществуваща преди това нарушена бъбречна функция. Комбинацията се прилага с внимание, особено при възрастни пациенти. Пациентите се хидратират според случая и повишено внимание се отделя за изследване бъбречната функция при започване на комбинираното приложение и след това през определени периоди от време.

**Лекарствени средства, повлияващи се от промените в серумната концентрация на калий:** препоръчва се периодичното проследяване на нивото на калий при едновременно приложение на CoAprovel с лекарствени средства, които се влияят от значителни промени в серумната концентрация на калий /дигиталисови гликозиди, антиаритмични средства/.

#### **Допълнителна информация за взаимодействията на ирбезартан:**

в клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбезартан не се повлиява от хидрохлоротиазид. Ирбезартан се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкоруниране. При едновременно прилагане на ирбезартан и варфарин не са наблюдавани значителни фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия, като варфарин се метаболизира чрез CYP2C9. Ефектите на индуктурите CYP2C9 подобно на рифампицин върху фармакокинетиката на ирбезартан не са били изследвани. Фармакокинетиката на дигоксин не се повлиява при едновременното приложение с ирбезартан.



**Допълнителна информация за взаимодействията на хидрохлоротиазид:** Следните лекарствени средства могат да взаимодействат с тиазидните диуретици, когато се прилагат едновременно с тях :

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония.

Антидиабетични средства /перорални и инсулин/: би могло да се наложи адаптиране на дозировката на антидиабетични средства /виж.т.4.4/

Холестирамин и Колестипол-смоли: резорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионни обменни смоли.

Кортикостероиди, АКТХ: загубата на електролити, особено хипокалиемията може да се засили.

Дигиталисови гликозиди: предизвиканата от приложението на тиазид хипокалиемия или хипомагниеземия, благоприятства възникването на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии /виж.т.4.4/

Нестероидни противовъзпалителни средства: едновременното приложение на НСПВС може да намали диуретичния, натрий-уретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти.

Пресорни амини /напр. норадреналин/: ефектът на тези препарати може да се отслаби, но не до степен, която изключва употребата им.

Недеполяризиращи миорелаксанти /напр. тубокурарин/: Ефектът на недеполяризиращи миорелаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Лекарствени средства за лечение на подагра: може да се наложи адаптиране на дозата им, тъй като хидрохлоротиазид може да предизвика повишение на серумната концентрация на пикочна киселина. Може да е необходимо да се повиши дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли: тиазидните диуретици могат да повишат серумната концентрация на калций поради намаляване на екскрецията му. В случай, че трябва да се предпишат калций-съдържащи препарати или богати на калций препарати (напр. **Витамин D терапия**), трябва да се проследяват серумните му нива и съобразно с тях да се адаптира дозировката на калций.

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да се усили от употребата на тиазид. Антихолинергичните средства /напр. атропин, бепериден/ може да увеличат бионаличността на тиазидните диуретици чрез забавяне на стомашно-чревния мотилитет и на скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите могат да увеличат риска от поява на нежелани лекарствени реакции, предизвикани от амантидин. Те могат да доведат до понижена бъбречна екскреция на цитотоксични средства /напр. циклофосфамид, метотрексат/ и да потенцират миелосупресивните им ефекти.

#### 4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

Бременност: CoAprovel е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (виж 4.3). Като предпазна мярка, ирбезартан не трябва да се използва през първия триместър от бременността.

Пациентки, които планират да забременеят трябва предварително да преминат към подходящо алтернативно лечение. През втория и трети триместър веществата, действащи директно върху ренин-ангиотензин системата могат да увредат и дори да предизвикат смърт на плода. Следователно ирбезартан е противопоказан през втория и трети триместър на бременността.



Освен това, тиазидите преминават през плацентарната бариера. Те могат да предизвикат електролитни нарушения в плода вероятно и други реакции, които се срещат при възрастните индивиди. Наблюдавани са случаи на тромбоцитопения при новородено, както и жълтеница на плода или новороденото, след проведено лечение от страна на майката с тиазидни препарати.

Ако по време на лечението се докаже бременност, прилагането на CoAprovel трябва да се преустанови /виж т.4.3./

**Кърмене:** поради възможност от поява на нежелани реакции при кърмачета, CoAprovel е противопоказан по време на кърмене (виж 4.3.). Не е установено, дали ирбезартан преминава в майчината кърма при хора. Той се екскретира в кърмата на плъхове. Тиазидните препарати преминават в кърмата и могат да доведат до потискане на лактацията.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.**

Ефектът на CoAprovel върху способността за шофиране и работа с машини не е проучен, но въз основа на фармакодинамичните му свойства не се очаква да повлияе върху тези способности. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога при хора, провеждащи антихипертензивно лечение може да се появят световъртеж или отпадналост.

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

За определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции описани по-долу, са използвани следните определения:

много често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ).

##### **Ирбезартан/хидрохлоротиазид:**

При плацебо контролирани проучвания на пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите лекарствени реакции не се различава между ирбезартан/хидрохлоротиазид и плацебо групите. Прекъсване на лечението поради появата на клинични или лабораторни промени се наблюдава по-рядко при пациенти лекувани с ирбезартан/хидрохлоротиазид в сравнение с тези в плацебо групата. В границите на препоръчаната доза, честотата на нежеланите лекарствени реакции не е свързана с пол, възраст, раса или доза. При плацебо-контролираните проучвания, при които 898 хипертензивни пациенти, лекувани с ирбезартан/хидрохлоротиазид в различни дозови режими (от 37, 5 mg /6.25 mg до 300 mg/25 mg), следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани:

##### **Нарушения на нервната система:**

Често: замаяност

Нечести: ортостатична замаяност

##### **Сърдечно-съдови нарушения:**

Нечести: хипотония, оток, синкоп, тахикардия

##### **Съдови нарушения:**

Нечести: зачервявания

##### **Гастроинтестинални нарушения:**

Често: гадене/повръщане

Нечести: диария



Мускулно-скелетни травми, тъканни нарушения и костна система

Нечести: подуване на крайниците

Отделителна система:

Често: засилено уриниране

Нарушения на половите функции:

Нечести: промени в либидото, сексуална дисфункция

Общи:

Често: умора

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

Често: значително увеличение на стойностите на BUN, креатинин и креатинкиназа.

Нечести: намаляване стойностите на серумния калий и натрий.

Като допълнителна информация след предлагането на ирбезартан /хидрохлоротиазид на пазара, следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани:

Нарушения на имунната система:

Рядко: подобно и на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, редки случаи на свръхчувствителност като ангиоедем, обрив, сърбеж, са били докладвани.

Нарушения в метаболизма и храненето:

Много рядко: хиперкалиемия

Нарушения на нервната система:

Много рядко: главоболие

Нарушения на слуха и лабиринта:

Много рядко: шум в ушите

Нарушения на дихателните пътища, торакс и медиастинални нарушения:

Много рядко: кашлица

Гастро-интестинални нарушения:

Много рядко: нарушения във вкусовете, диспепсия

Чернодробни и жлъчни разстройства:

Много рядко: нарушена чернодробна функция, хепатит

Мускулно-скелетни травми, тъканни нарушения и костна система:

Много рядко: миалгия, артралгия

Отделителна система:

Много рядко: нарушена бъбречна функция, включително и изолирани бъбречни нарушения, включително и изолирани бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (виж т.4.4)





Допълнителна информация за отделните компоненти: възможно е нежелани лекарствени реакции, отбелязвани по-рано във връзка с някои от отделните съставни части на медикамента, да се проявят като нежелани ефекти при приложението на CoAprovel.

Irbesartan:

Общи нарушения, свързани с приема на медикамента:

Нечести: болка в гърдите

Hydrochlorothiazide:

Нежелани лекарствени събития (независимо от причинно-следствената връзка с лекарството), които се докладват при самостоятелната употреба на hydrochlorothiazide са:

Кръвоносна и лимфна система:

апластична анемия, подтискане функцията на костен мозък, хемолитична анемия, левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения.

Психиатрични разстройства:

Депресия, нарушения на съня

Нарушения на нервната система:

Главоболие, парестезия, безпокойство, вертиго

Нарушения на зрението:

Преходно замъгляване на зрението, ксантопсия

Сърдечно-съдови нарушения:

аритмии

Съдови нарушения:

постурална хипотония

Инфекции на дихателните пътища, торакс и медиастинални разстройства:  
респираторен дистрес (включително пневмонит и пулмонарен отток)

Стомашно-чревни разстройства:

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

Черен дроб и жлъчка:

жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница).

Кожа и подкожно тъканни нарушения:

анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, подобни на кожен лупус еритематозус реакции, некротизиращ ангиит / васкулит, кожен васкулит, реакции на фоточувствителност, сърбеж, активиране на кожен лупус еритематозус, уртикария.

Мускулно-скелетни травми, тъканни нарушения и костна система



Мускулен спазъм, слабост

Отделителна система:

Интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция

Общи нарушения, свързани с употребата на медикамента.

Треска

Лабораторни показатели:

Нарушен електролитен баланс (включително хипокалиемия, и хипонатриемия), глюкозурия, хиперглицемия, хиперурицемия, повишени холестерол и триглицериди.

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с CoAprovel. Пациентите трябва да бъдат под лекарски контрол и лечението трябва да се провежда със симптоматични и поддържащи мероприятия. Овладяването на състоянието зависи от времето, изтекло след приема на таблетките и от тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. Активният въглен също може да допринесе при лечение на предозиране. Необходимо е често контролиране на серумните електролити и креатинин.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и бързо да се вляят солеви разтвори и плазмозаместители. Най-вероятните очаквани признаци на предозиране с ирбезартан са хипотония и тахикардия; може също да се появи и брадикардия. Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити /хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия/ и обезводняване поради усилената диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни крампи и/или сърдечни аритмии при едновременна употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични средства.

Ирбезартан не се отстранява посредством хемодиализа. Все още не е установено до каква степен се отстранява хидрохлортиазид чрез хемодиализа.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група : антагонисти на ангиотензин-II, комбинация  
АТС код С 09D А 04.

CoAprovel представлява комбинация от антагонист на ангиотензин-II рецепторите - ирбезартан и тиазиден диуретик - хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

При перорален прием ирбезартан осъществява мощен селективен антагонистичен ефект по отношение на ангиотензин II рецепторите /AT1 подтип/. Резултатът от действието му е блокиране действието на ангиотензин II, медирано от AT1 рецепторите, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм към ангиотензин-II /AT1/ рецепторите води до повишаване на плазмените концентрации на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните концентрации на калий не се променят значително при самостоятелно приложение на ирбезартан.



препоръчаните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс /виж. 4.2 и 4.5/.

Ирбезартан не инхибира АСЕ /кининаза II/, ензим който участва в синтеза на ангиотензин-II и също така разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Не е необходимо метаболитно активиране на ирбезартан 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 реабсорбцията на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременното прилагане на ирбезартан 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 е обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбезартан предизвиква дозозависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12.5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбезартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбезартан, предизвиква по-нататъшно понижение на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6.1 mmHg 24 часа след приема. Комбинацията от 300 mg ирбезартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното/диастолното налягане до 13.6/11.5 mm Hg.

Приемът на 150 mg ирбезартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижение на кръвното налягане, в сравнение с плацебо /до 24 часа след приема/ с 12.9/6.9 mm Hg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максимален ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбезартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24 часовия период със средно понижение от 15.8/10.0 mm Hg разлика с плацебо.

Амбулаторното проследяване е отчетло, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на CoAprovel 150/12.5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% при прием на CoAprovel 150/12.5 mg и 76% при употреба на CoAprovel 300/12.5 mg. При 24 часово наблюдение върху ефекта на препаратa не е било отчетено твърде голямо понижение на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижение на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват достатъчно добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбезартан предизвиква допълнително средно понижение на систолично/диастолично налягане от 11.1/7.2 mmHg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията ирбезартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни



клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбезартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани целенасочени клинични проучвания по отношение на rebound хипертония при CoAprovel, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбезартан и хидрохлоротиазид.

Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбезартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на CoAprovel не се определя от възрастта и пола. При прилагане на ирбезартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид /напр. 12.5 mg дневно/ антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Ирбезартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изявата на тяхната активност не изисква биотрансформация. След перорален прием на CoAprovel абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80%, съответно за ирбезартан и хидрохлоротиазид. Храната не променя бионаличността на CoAprovel. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбезартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Свързването на ирбезартан с плазмените протеини е около 96 % с незначително свързване с кръвните клетъчни елементи. Обемът на разпределение на ирбезартан е 53-93 литра. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14/kg.

Фармакокинетиката на ирбезартан е линейна и пропорционална на дозата в границите на 10 до 600 mg. При дози над 600 mg се наблюдава по-малко увеличение, като причината за това не е изяснена. Терминалният полуживот на ирбезартан е 11-15 часа. Общият клирънс и бъбречният клирънс са съответно 157-176 и 30,-3,5 ml/min. Равновесни плазмени концентрации се достигат до 3 дни след началото на еднократен дневен прием.

Наблюдава се ограничено кумулиране на ирбезартан /<20%/ в плазмата при многократно дозиране веднъж дневно. В едно от проучванията при жени с хипертония е била отчетена малко по-висока плазмена концентрация на ирбезартан, без разлика във времето на полуелиминиране и кумулирането на ирбезартан. Не се налага адаптиране на дозата при жени. AUC и Cmax при ирбезартан са малко по-високи при пациенти в напреднала възраст />65 години/, отколкото при по-млади пациенти /18-40 г/, но крайното време на полуелиминиране не е променено значително. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Средното време на полуелиминиране от плазмата варира от 5-15 часа.

След перорално или интравенозно приложение на 14C ирбезартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбезартан. Ирбезартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкурониди и окисление. Главният циркуиращ метаболит е ирбезартан глюкуронид /около 6%/. Изследванията "ин-витро" са показали, че ирбезартан се окислява основно от цитохром P450 ензим СУР2С9; изоензимът СУР3А4 има минимален ефект. Ирбезартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След



перорално или интравенозно приложение на 14C-ирбезартан около 20% от радиоактивно-белязания препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите.

По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбезартан. 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 не преминава кръвно-мозъчната бариера, но преминава през плацентата, а също така се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност : при пациенти с бъбречна недостатъчност или на хемодиализно лечение фармакокинетичните параметри на ирбезартан не се променят значително. Ирбезартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс  $< 20$  ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробна недостатъчност: при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза фармакокинетичните параметри на ирбезартан не се променят значително. Не са проведени клинични проучвания при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбезартан/хидрохлоротиазид: проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбезартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата при хора.

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

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, и хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбезартан 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 ирбезартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно и ирбезартан/хидрохлоротиазид 10/10mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избягнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбезартан.

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

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинация ирбезартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на комбинацията



комбинация спрямо фертилитета не е определян в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при хора, няма данни за нежелани ефекти в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбезартан, така и на хидрохлоротиазид. Било установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, 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 бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

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

Приемът на Ирбезартан не е довел до развитие на абнормна системна токсичност или токсичност на прицелните органи в терапевтични дозировки. В предклиничните изпитвания за безопасност високи дози ирбезартан  $\geq 250\text{mg/kg}$  дневно/ при плъхове и  $\geq 100\text{ mg/kg}$  дневно при макаци/ са предизвикали понижение на еритроцитните показатели /брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит/. При много високи дози/  $\geq 500\text{mg/kg}$  дневно/, прилагани на плъхове и макаци, са били отчетени дегенеративни изменения на бъбреците /интерстициален нефрит, разтягане на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин/ като се приема, че са причинени от хипотензивното действие на ирбезартан, което води до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбезартан води до развитие на хиперплазия/хипертрофия на юкста-гломерулните клетки/ в доза от  $\geq 90\text{ mg/kg}$  дневно при плъхове, а при макаци  $\geq 10\text{ mg/kg}$  дневно/. Счита се, че всички тези изменения се дължат на фармакологичното действие на ирбезартан. При прием на терапевтични дози ирбезартан при хора, хиперплазията /хипертрофия на бъбречните юкста-гломерулни клетки изглежда няма клинично значение за пациентите.

Няма доказателства за мутагенен, кластогенен или канцерогенен ефект.

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

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

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

150/12.5 mg

Lactose monohydrate 26,65 mg, Microcrystalline cellulose 45 mg, Pregelatinised maize starch 45 mg, Croscarmellose sodium 15 mg, Colloidal hydrated silica 2.25 mg, Magnesium stearate 3 mg, Red ferric oxide /E172/ 0.30 mg, Yellow ferric oxide /E172/ 0.30 mg.

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Неприложимо



**6.3 Срок на годност — 3 години**

**6.4 Специални условия за съхранение**

Да не се съхраняват при температура над 30°C.

Да се съхраняват в оригиналната опаковка.

**6.5 Данни за опаковката**

28 x 56 , или x 98 таблетки, опаковани в блистери от PVC/PVDC/алуминий и поставени в картонена кутия;

56 таблетки x 1 поставени в перфорирани PVC/PVDC/алуминий блистери като единична доза за болнична употреба.

**6.6 Указания за работа и употреба**

Няма специални указания

**7. Притежател на Разрешението за употреба**

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

Avenue de France, 174

F-75013 Paris -France

**8. Регистрационен номер**

Reg.№ 2000180

**10л Дата на последна редакция на текста — февруари 2005**

