

## **Состав**

*действующее вещество:* irbesartan; hydrochlorothiazide;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит ирбесартана 150 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг ирбесартана 300 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, покрытие \* Opadry Pink OY - 34948.

\* Состав покрытия Opadry Pink OY - 34948: гидроксипропилметилцеллюлоза (2910), полиэтиленгликоль 400, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 300 мг / 12,5 мг продолговатые таблетки розового цвета, покрытые оболочкой, с линией разлома с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина II. Код АТХ C09D A04.

## **Фармакодинамика**

Ко-Ирбесан® представляет собой сочетание антагониста рецепторов ангиотензина-II, ирбесартана и тиазидовых диуретика гидрохлоротиазида. Сочетание этих составляющих имеет дополнительный антигипертензивный эффект, при котором артериальное давление уменьшается значительно больше, чем при применении любой составляющей отдельно.

Ирбесартан - это сильнодействующий, перорально активный селективного действия антагонист рецепторов ангиотензина-II (подтипа АО 1 ). Он может блокировать все действия ангиотензина-II, которые обеспечиваются рецептором АО 1 , независимо от источника или способа синтеза ангиотензина-II. Селективный антагонизм рецепторов ангиотензина-II (АО 1) Становится причиной повышения уровня ренина и ангиотензина-II в плазме крови, а также уменьшение концентрации альдостерона в плазме крови. Отдельно ирбесартан

при его применении в рекомендованных дозах пациентами без риска возникновения электролитного дисбаланса существенно не влияет на уровень калия в сыворотке крови. Ирбесартан не угнетает АПФ (кининазу-II), фермент, который генерирует ангиотензин-II, а также разлагает брадикинин в неактивные метаболиты. Ирбесартан не требует метаболической активации.

Гидрохлоротиазид - это тиазидовых диуретиков. Механизм антигипертензивного эффекта тиазидных диуретиков в настоящее время в полном объеме не выяснен. Тиазиды оказывают влияние на механизмы повторного всасывания электролитов в почечных каналах, непосредственно усиливая выведение натрия и хлорида примерно в одинаковых количествах. За счет диуретического действия гидрохлоротиазида уменьшается объем плазмы крови, увеличивается активность ренина плазмы, секреция альдостерона, вследствие чего увеличивается потеря калия и бикарбоната с мочой и уменьшается концентрация калия в сыворотке крови. Вероятно, из-за блокирования ренин-ангиотензин-при одновременном применении ирбесартана существует тенденция к компенсации потери калия. При применении гидрохлоротиазида диурез начинается через 2 часа, а пиковый эффект наступает примерно на 4 часа,

Сочетание гидрохлоротиазида и ирбесартана обуславливают дозозависимое дополнительное снижение артериального давления в пределах диапазона терапевтических доз. Добавление 12,5 мг гидрохлоротиазида до 300 мг ирбесартана 1 раз в сутки для пациентов, которые не могут должным образом контролироваться 300 мг отдельно взятым ирбесартаном, приводило к скорректированному плацебо уменьшению диастолического давления крови до минимального значения (через 24 часа после применения дозы) в 6,1 мм рт. ст. Сочетание 300 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида приводило к общему уменьшению систолического / диастолического давления до 13,6 / 11,5 мм рт. ст. без учета данных, полученных в результате применения плацебо.

По ограниченными клиническими данными (7 пациентов из 22) предполагается, что пациенты, которые не контролируются сочетанием 300 мг / 12,5 мг, могут давать ответ при титровании до 300 мг / 25 мг. У таких пациентов наблюдалось постепенное снижение артериального давления как в пределах систолического артериального давления (САД), так и в пределах диастолического артериального давления (ДАД) (соответственно 13,3 и 8,3 мм. Рт. Ст.).

При применении 1 раз в сутки 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида наблюдалось уменьшение среднего систолического / диастолического артериального давления с корректировкой данных по результатам приема плацебо на 12,9 / 6,9 мм рт. ст. (Через 24 часа после применения) у пациентов с артериальной гипертензией от легкой до умеренной формы. Пиковый эффект

наблюдался через 3-6 часов. При оценке артериального давления путем амбулаторного мониторинга одновременное применение 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки наблюдалось последовательное снижение артериального давления в течение 24 часов при среднем значении уменьшение систолического / диастолического АД в течение 24 часов в 15,8 / 10 мм рт. ст. без учета данных, полученных в результате применения плацебо. При определении путем амбулаторного мониторинга артериального давления переход эффекта препарата 150 мг / 12,5 мг от минимального до максимального значений составлял 100%. Эффекты от минимального до пикового значения, которые определялись при измерении артериального давления во время посещений врача, составляли 68% и 76% соответственно. Эти эффекты в течение 24 часов наблюдаются без чрезмерного снижения артериального давления относительно максимального значения и составляют безопасное и эффективное снижение артериального давления в течение времени применения одной суточной дозы.

У пациентов, состояние которых должным образом не контролируется применением 25 мг отдельно гидрохлоротиазида, добавление ирбесартана давало дополнительное среднее уменьшение систолического / диастолического давления без учета данных, полученных в результате применения плацебо, на уровне 11,1 / 7,2 мм рт. ст.

Эффект уменьшения артериального давления ирбесартаном в сочетании с гидрохлоротиазидом проявляется после приема первой дозы и продолжается в течение 1-2 недель, причем максимальный эффект наступает через 6-8 недель. Во время долгосрочных сопровождающих исследований эффект ирбесартана / гидрохлоротиазида продолжался в течение периода, давшего за один год. Хотя об этом и не указано специально относительно препарата Ко-Ирбесан® , восстановление артериальной гипертензии при применении как ирбесартана, так и гидрохлоротиазида не наблюдалось.

Влияние применения ирбесартана вместе с гидрохлоротиазидом на уровень заболеваемости и смертности не изучали. Данные исследований показали, что при длительном лечении с применением гидрохлоротиазида уменьшается риск летальности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Разницы в ответе на применение препарата Ко-Ирбесан® в зависимости от возраста или пола нет. Как и в случае применения других лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, у пациентов негроидной расы с гипертензией ответ на монотерапию с применением ирбесартана значительно меньше. Когда ирбесартан применяется одновременно с малой дозой гидрохлоротиазида (например, 12,5 мг в сутки), протигипертензивна ответ

у таких пациентов приближается к ответу пациентов - представителей других рас.

Эффективность и безопасность препарата Ко-Ирбесан® как начальной терапии при тяжелой форме артериальной гипертензии (определяется как ТДАТУ  $\geq 110$  мм рт. Ст.) Оценивалась в рамках многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, активно контролируемого 8-недельного исследования по нескольким направлениям.

47% пациентов, принимавших комбинированное средство, достигли минимального значения ТДАТУ  $< 90$  мм. рт. ст. по сравнению с 33,2% пациентов, принимавших ирбесартан ( $p = 0,0005$ ). Средний начальный артериальное давление составляло примерно 172/113 мм рт. ст. в каждой группе участников и уменьшение тсати / ТДАТУ на пятую неделю составило 30,8 / 24,0 мм рт. ст. и 21,1 / 19,3 мм рт. ст. соответственно для ирбесартана / гидрохлоротиазида и ирбесартана ( $P < 0,0001$ ).

По данным исследований типы и количество случаев побочных действий у пациентов, проходивших лечение по применению комбинированного средства, о которых сообщалось, были подобны профилю побочных действий у пациентов, получавших монотерапию. В течение исследований не было сообщено ни об одном случае потери сознания. В 0,6% и 0% пациентов наблюдалось снижение артериального давления, и в 2,8% и 3,1% пациентов - головокружение как побочные реакции, о которых сообщалось соответственно в группе, принимавшей комбинированное средство, и в группе, применяла монотерапии.

### **Фармакокинетика**

Одновременное применение гидрохлоротиазида и ирбесартана не оказывает влияния на фармакокинетику любого из компонентов препарата.

Ирбесартан и гидрохлоротиазид - это перорально активные препараты и при своей активности не нуждаются биологического преобразования. После перорального применения препарата Ко-Ирбесан® абсолютная пероральная биодоступность составляет 60-80% и 50-80% соответственно для ирбесартана и гидрохлоротиазида. На биодоступность препарата Ко-Ирбесан® прием пищи не влияет. Пиковое значение концентрации в плазме крови достигается через 1,5-2 часа после перорального применения для ирбесартана и через 1-2,5 часа для гидрохлоротиазида.

Связывание ирбесартана с белками плазмы крови составляет примерно 96%, причем связывание с клеточными составляющими крови чрезвычайно низкое настолько, что им можно пренебречь. Объем распределения ирбесартана

составляет 53-93 л. Гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови на 68%, и его подтвержден объем распределения составляет 0,83-1,14 л / кг.

Ирбесартан показывает линейную и пропорциональную дозировке фармакокинетику в рамках диапазона доз от 10 до 600 мг. Наблюдалось увеличение всасывания при дозах, меньших 600 мг механизм этого не выяснен. Общий вывод из организма почками составляет соответственно 157-176 и 3-3,5 мл / мин. Конечный период полувыведения ирбесартана составляет 11-15 часов. Стабильные уровни концентрации в плазме крови достигается в течение 3 дней после начала режима приема одной дозы в сутки. Ограниченное накопление ирбесартана (<20%) наблюдается в плазме крови после повторного приема суточной дозы. В рамках исследования несколько более высокие уровни концентрации ирбесартана в плазме крови наблюдались у пациентов женского пола с артериальной гипертензией. Однако различия между периодом полувыведения и накоплением ирбесартана обнаружено не было. Для пациентов женского пола коррекция дозы не требуется. Значение площади под кривой «концентрация-время» и максимальной концентрации для ирбесартана также были несколько выше у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), чем у молодых пациентов (18-40 лет). Однако конечное значение периода полувыведения существенно не отличалось. Для пациентов пожилого возраста корректировать дозы не требуется. Среднее значение периода полувыведения гидрохлоротиазида из плазмы крови согласно сообщенным данным составляет 5-15 часов. Для пациентов пожилого возраста корректировать дозы не требуется. Среднее значение периода полувыведения гидрохлоротиазида из плазмы крови согласно сообщенным данным составляет 5-15 часов. Для пациентов пожилого возраста корректировать дозы не требуется. Среднее значение периода полувыведения гидрохлоротиазида из плазмы крови согласно сообщенным данным составляет 5-15 часов.

После приема или внутривенного применения  $^{14}\text{C}$  ирбесартана 80-85% радиоактивности плазмы крови, циркулирующей принадлежит неизмененном ирбесартана. Ирбесартан метаболизируется печенью благодаря сочетанию с глюкуронами и окислению. Основной метаболит, который находится в циркуляции, - ирбесартана глюкуронид (приблизительно 6%). Исследования *in vitro* показывают, что ирбесартан прежде всего окисляется цитохрома ферментом 450 CYP2C9; изофермент CYP3A4 имеет незначительное влияние, которым можно пренебречь. Ирбесартан и его метаболиты выводятся как через печень, так и почками. Или после приема или после внутривенного применения  $^{14}\text{C}$  ирбесартана около 20% радиоактивности выводится с мочой, а остальные - с калом. Менее 2% дозы выводится с мочой в виде неизмененного ирбесартана. Гидрохлоротиазид не метаболизируется, однако быстро выводится почками. По крайней мере 61% перорально применяемой дозы выводится в неизмененном

виде в течение 24 часов. Гидрохлоротиазид проходит через плацентарный барьер, однако не преодолевает гематоэнцефалический барьер, и попадает в грудное молоко.

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью или у пациентов, находящихся на гемодиализе, параметры фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются.

Ирбесартан с помощью гемодиализа не выводится. Сообщалось, что у пациентов с клиренсом креатинина  $<20$  мл / мин период полувыведения гидрохлоротиазида рос до 21 часа.

Печеночная недостаточность. У пациентов с циррозом печени легкой и средней степени тяжести параметры фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются. Исследование с привлечением пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не проводились.

## **Показания**

Лечение эссенциальной гипертензии.

Эта комбинация с фиксированной дозой показана взрослым пациентам, артериальное давление которых нельзя должным образом контролировать только ирбесартаном или гидрохлоротиазидом.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ, или к любым веществам, которые являются производными сульфонамидов (гидрохлоротиазид - вещество, производное сульфонамидов).

Тяжелая форма почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин).

Устойчивая форма гипокалиемии, гиперкальциемия.

Тяжелая форма печеночной недостаточности, цирроз печени и холестаза.

Одновременное применение препарата Ко-Ирбесан® с препаратами, содержащими алискерин, пациентам, больным диабетом, и пациентам с умеренным и тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>).

Одновременное применение препарата Ко-Ирбесан® с ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.

Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия.

Рефрактерная гипонатриемия.

Симптоматическая гиперурикемия (подагра).

Анурия.

Период беременности и кормления грудью.

Детский возраст.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Другие антигипертензивные препараты. Антигипертензивный эффект препарата Ко-Ирбесан® может усиливаться за счет одновременного применения других антигипертензивных препаратов. Ирбесартан и гидрохлоротиазид (в дозах до 300 мг ирбесартана / 25 мг гидрохлоротиазида) безопасно применяли с другими протигипертензивными препаратами, включая блокаторы кальциевых каналов и β-адреноблокаторов. Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к уменьшению объема крови и риску снижения артериального давления с началом применения ирбесартана с тиазидными диуретиками, если только предварительно не было устранено уменьшение объема крови.

Препараты, содержащие алискерин. Одновременное применение препарата Ко-Ирбесан® с препаратами, содержащими алискерин, противопоказано пациентам, больным сахарным диабетом и пациентам с умеренным и тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) и не рекомендован всем другим пациентам.

Препараты лития. Сообщалось о временном повышении уровня концентрации лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. В настоящее время сообщалось об очень редких случаях подобных эффектов при применении ирбесартана. Кроме того, тиазиды уменьшают выведение лития почками, поэтому при применении препарата Ко-Ирбесан® риск токсического действия лития может повышаться. Таким образом, сочетать литий и Ко-Ирбесан® не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»). Если такое сочетание окажется нужным, то рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг

уровня лития в сыворотке крови.

Лекарственные средства, которые выводят калий. Эффект выведение калия за счет гидрохлортиазида смягчается эффектом сохранения калия за счет ирбесартана. Однако считается, что это влияние гидрохлортиазида на уровень калия в сыворотке крови может происходить за счет других лекарственных средств, связанных с потерей калия и гипокалиемией (например, других диуретиков, которые выводят калий, слабительных средств, амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина G натрия) . И наоборот, исходя из опыта применения других лекарственных средств, угнетающих ренин-ангиотензиновую систему, одновременное применение диуретиков, которые не выводят калий, дополнительных средств, которые содержат калий, заменителями солей, содержащих калий, или других лекарственных средств, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарина натрия), могут приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови.

Лекарственные средства, которые подвержены влиянию со стороны нарушения содержания калия в сыворотке крови. Рекомендуется осуществлять периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови, если Ко-Ирбесан® применять одновременно с лекарственными средствами, токсичность которых повышается при нарушении содержания калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки, антиаритмические средства).

Ингибиторы АПФ. Одновременное применение препарата Ко-Ирбесан® с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется всем другим пациентам.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Если антагонисты ангиотензина-II применять одновременно с НПВП (то есть селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой (> 3 г / сут) и неселективными НПВП) может наблюдаться ослабление протигипертензивного эффекта.

Как и в случае применения ингибиторов АПФ, одновременное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП может приводить к повышению риска ухудшения функции почек, включая возможное возникновение острой почечной недостаточности и повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с предварительно существующим неблагоприятным состоянием функции почек. Сочетание следует применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты имеют в должном количестве получать жидкость, внимание следует обращать на мониторинг функции почек после начала такой комбинированной терапии, а также периодически и позже.



Дополнительная информация о взаимодействии ирбесартана. По данным исследований фармакокинетика ирбесартана гидрохлоротиазидом не нарушается. Ирбесартан главным образом выводится CYP2C9 и в меньшей степени за счет глюкуронизации. Существенной фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось, когда ирбесартан применяли вместе с варфарином, лекарственным средством, которое метаболизируется CYP2C9. Влияние таких индукторов CYP2C9, как рифампицин, на фармакокинетику ирбесартана не определен. Вследствие параллельного применения ирбесартана фармакокинетика дигоксина не изменялась.

Калиевые пищевые добавки и калийсберегающие диуретики. Исходя из опыта применения других лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, одновременный прием калийсберегающих диуретиков, калиевых пищевых добавок, калийсодержащих заменителей соли или других лекарственных средств, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например гепарина), может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови и поэтому не рекомендуется

Дополнительная информация о взаимодействии гидрохлоротиазидом. При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно взаимодействие с нижеприведенными лекарственными средствами.

Алкоголь. Может привести к ортостатической гипотензии.

Противодиабетические лекарственные средства (пероральные средства и инсулины). Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических лекарственных средства.

Метформин следует применять с осторожностью, учитывая риск лактатного ацидоза за счет возможной обусловленной гидрохлоротиазидом функциональной почечной недостаточности.

Холестирамин и колестипол смолы. В присутствии анионных обменных смол нарушается всасывание гидрохлоротиазидом. Препарат Ко-Ирбесан® следует принимать не менее чем за 1:00 до или через 4:00 после приема этих лекарственных средств.

Кортикостероиды, АКТГ. Уменьшение объема электролитов, особенно может усиливаться гипокалиемия.

Гликозиды наперстянки . Тиазидиндукована гипокалиемия или гипомагниемия способствует развитию сердечных аритмий, индуцированных гликозидами наперстянки.

Нестероидные противовоспалительные средства. Применение НПВП может в некоторых пациентов уменьшать диуретический, натрийуретический и протигипертензивный эффект тиазидных диуретиков.

Прессорные амины (например норадреналин). Действие прессорных аминов может ослабляться, но не настолько, чтобы исключать их применения.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин) : действие недеполяризующих миорелаксантов может усиливаться гидрохлортиазидом.

Лекарственные средства от подагры. Может потребоваться коррекция дозы лекарственных средств от подагры, поскольку гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в повышении дозы пробенецида или сульфипиразона. При совместном применении тиазидных диуретиков может увеличиваться количество случаев реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Соли кальция. Тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в сыворотке крови из-за уменьшения вывода. Если необходимо назначать дополнительные средства, содержащие кальций, или лекарственные средства, которые не выводят кальция (например витамина D), то следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови и соответствующим образом корректировать дозировку кальция.

Карбамазепин. Одновременное применение карбамазепина и гидрохлортиазида было ассоциировано с риском возникновения симптоматической гипонатриемии. В случае одновременного применения этих препаратов необходимо контролировать уровень электролитов. Если возможно, следует применять диуретики другого класса.

Лекарственные средства, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови:

Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлортиазид принимают одновременно с препаратами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке (такими как гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства) и нижеуказанных препаратов, вызывающих полиморфную тахикардию пирет типа (желудочковой тахикардии) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пиретной тахикардии:

- антиаритмические средства класса Ia (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)

- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид)
- некоторые нейролептики (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циаемеазин, сульпирид, сультопридом, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)
- другие лекарственные средства (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Метилдопа. Сообщалось об отдельных случаях возникновения гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Салицилаты. При применении высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

Циклоспорин. При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастет риск осложнений по типу подагры.

Алкоголь, барбитураты, наркотики или антидепрессанты. Могут усиливать ортостатическую гипотензию.

β-блокаторы и диаксозида. Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с β-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диаксозида.

Амантадин. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, амантадина.

Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов. Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез.

Специфическая гипосенсибилизация. Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и по другим аллергенам.

Йодсодержащие контрастные средства . В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных средств. Пациенты нуждаются в регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, АКТГ и стимулирующие слабительные средства. Гидрохлоротиазид усиливает нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемии.

Другие формы взаимодействия. Гипергликемический эффект  $\beta$ -блокаторов и диазоксида может усиливаться тиазидами.

Антихолинергические средства (например атропин, бипериден) могут повышать биодоступность диуретиков тиазидного типа путем уменьшения тонуса желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Тиазиды могут повышать риск неблагоприятных эффектов, амантадина. Тиазиды могут уменьшать почечный клиренс цитотоксических лекарственных средств (например циклофосфамида, метотрексану) и усиливать их эффекты угнетения функции костного мозга.

### **Особенности применения**

Пониженное артериальное давление - пациенты с низким объемом крови. Ко-Ирбесан ® редко ассоциируется с симптоматическим уменьшением артериального давления у пациентов с гипертензией без присутствия других факторов риска возникновения уменьшенного артериального давления. Симптоматическое снижение артериального давления может возникать у пациентов, у которых в результате интенсивной терапии диуретиками, ограниченного потребления соли с пищей, диареи или рвоты уменьшено объем крови и / или содержание натрия. Такие состояния нужно корректировать до начала лечения препаратом Ко-Ирбесан ®

Пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек. Влияние ирбесартана почечной и сердечно-сосудистую функцию ни был одинаковым во всех подгруппах, которые принимали участие в анализе, который проводился в рамках исследования, где принимали участие пациенты с хроническим заболеванием почек на поздних стадиях. В частности, его преимущества оказались менее выраженными у женщин и у лиц, не принадлежали к европеоидной расе.

Стеноз почечных артерий - реноваскулярная гипертензия : существует повышенный риск возникновения тяжелой формы уменьшение артериальной гипотензии и почечной недостаточности, когда пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки лечат ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Когда при применении препарата Ко-Ирбесан ® это не наблюдается, то следует ожидать подобный эффект.

Почечная недостаточность и трансплантация почек. Если Ко-Ирбесан® применяют у пациентов с нарушением функции почек, рекомендуется периодический мониторинг содержания кальция, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. Нет опыта применения препарата Ко-Ирбесан® пациентам, которым недавно было совершено трансплантации почек. Ко-Ирбесан® не следует применять пациентам с тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 30$  мл / мин). У пациентов с нарушением функции почек может возникать азотемия, ассоциированная с тиазидными диуретиками. Корректировка дозы не требуется для пациентов с почечной недостаточностью, клиренс креатинина у которых  $\geq 30$  мл / мин. Однако пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл / мин, но  $< 60$  мл / мин) эту комбинацию с фиксированной дозой следует применять с осторожностью.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС). Двойная блокада РААС при сочетании препарата Ко-Ирбесан® с алискиреном не рекомендуется к применению за повышенного риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений в функции почек. Одновременное применение препарата Ко-Ирбесан® с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам, больным диабетом, и пациентам с умеренным и тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ).

Печеночная недостаточность. С осторожностью тиазиды следует применять пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительные изменения баланса жидкости и электролитного баланса могут ускорить наступление печеночной комы. Имеет клинического опыта применения препарата Ко-Ирбесан® пациентам с печеночной недостаточностью.

При печеночных расстройствах и прогрессирующих заболеваниях печени тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку эти препараты могут вызвать внутripеченочный холестаза, а даже минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Как и при применении других сосудорасширяющих средств, специальных меры предосторожности необходимо принять в отношении пациентов, страдающих стеноз аортального или митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный альдостеронизм. У пациентов с первичным альдостеронизмом, как правило, не возникает гипотензивного эффекта при применении средств, которые действуют путем подавления ренин-ангиотензиновой системы, поэтому применение препарата Ко-Ирбесан® не рекомендуется.

Влияние на обмен веществ и эндокринную систему. При терапии тиазидными диуретиками может нарушаться толерантность к глюкозе. Возникает потребность в корректировке дозировки инсулина или перорально применяемых противодиабетических препаратов для пациентов, больных диабетом. Во время терапии тиазидными диуретиками могут проявляться признаки сахарного диабета, который находился в латентной стадии.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов связывают с терапией с применением тиазидных диуретиков; однако при дозе 12,5 мг, содержащейся в препарате Ко-Ирбесан®, сообщалось о минимальный эффект или об отсутствии какого-либо эффекта.

У некоторых пациентов, которые должны получать терапию тиазидными диуретиками, может возникать гиперурикемия или имеют проявляться признаки подагры.

Нарушение электролитного баланса. Как и в любых пациентов, принимающих диуретики, через соответствующие промежутки времени следует периодически проверять уровень электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение баланса жидкости или электролитов (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Характерные признаки нарушения баланса жидкости или электролитов, на которые следует обратить внимание, - сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, боль или судороги мышц, мышечная слабость, снижение артериального давления, олигурия, тахикардия и такие желудочно-кишечные расстройства, как тошнота или рвота.

Хотя гипокалиемию и может развиваться при применении тиазидных диуретиков, параллельная терапия с применением ирбесартана может ослаблять гипокалиемию, которая возникает при применении диуретиков. Самый высокий риск развития гипокалиемии у пациентов с циррозом печени, у пациентов с интенсивным диурезом, у пациентов, перорально принимают ненадлежащие количества электролитов, и у пациентов, параллельно проходят лечение с применением кортикостероидов или АКТГ. И наоборот, гиперкалиемию может возникать из-за присутствия ирбесартана в составе препарата Ко-Ирбесан®, особенно при наличии почечной недостаточности и / или сердечной недостаточности, а также сахарного диабета. Рекомендуется надлежащий

мониторинг содержания калия в сыворотке крови у пациентов, в отношении которых существует такой риск. С препаратом Ко-Ирбесан® с предостережением следует применять диуретики, которые не выводят калий, дополнительные препараты калия или заменители солей, содержащих калий.

Свидетельств о том, что ирбесартан может ослаблять или предотвращать возникновение гипонатриемии вследствие применения диуретиков, нет. Дефицит хлорида целом случается в легкой форме и, как правило, лечения не требует.

Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать временное и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии известных расстройств кальциевого обмена. Выраженная форма гиперкальциемии может свидетельствовать о латентную стадию гиперпаратиреоза. Перед проведением анализов функции паращитовидных желез применение тиазидов следует прекратить.

Было показано, что тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к возникновению гипомагниемии.

Препараты лития . Не рекомендуется одновременно применять препараты лития и Ко-Ирбесан® .

Антидопинговый контроль. Гидрохлоротиазид, который содержится в этом лекарственном средстве, может дать положительный аналитический результат при проведении антидопингового контроля.

Общие предостережения. У пациентов, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят главным образом от активности ренин-ангиотензин-(например у пациентов с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности или начальным заболеванием почек, включая стеноз почечных артерий), лечение с применением ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, которые оказывают влияние на эту систему, связывается с острой артериальной гипотензии, азотемией, олигурией или редко - с острой почечной недостаточностью. Как и при применении любого антигипертензивного средства, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемическим сердечно-сосудистым заболеваниями может привести к инфаркту миокарда или инсульта. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазида могут возникать у пациентов, у которых в анамнезе имеются или отсутствуют аллергия или бронхиальная астма, однако они с большей вероятностью могут возникать у пациентов с наличием такой патологии в анамнезе. Сообщалось об обострении или активацию системной красной волчанки при применении тиазидных

диуретиков.

Сообщалось о фотосенсибилизации при применении тиазидных диуретиков. Если во время лечения возникает реакция фоточувствительности, то рекомендуется прекратить лечение. Если повторное применение таких диуретиков считается нужным, то рекомендуется защищать открытые участки тела от попадания солнечных лучей или искусственного излучения в спектре УЕФА.

Острая миопия и вторичная острая глаукома. Лекарственные средства, содержащие сульфаниламид или его производные, могут вызвать идиосинкразию, которая приводит к транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Гидрохлоротиазид является производным сульфаниламидов, однако до сих пор сообщалось только об отдельных случаях возникновения острой закрытоугольной глаукомы на фоне применения гидрохлоротиазида. К симптомам этого заболевания относятся острое снижение остроты зрения или боль в глазах. Как правило, эти симптомы развиваются через несколько часов или несколько недель после начала терапии этим препаратом. Если оставить острую закрытоугольную глаукомой без лечения, это может привести к необратимой потере зрения у пациента. При обнаружении такого симптома прежде всего следует как можно скорее отменить терапию этим препаратом. Если после этого внутриглазное давление остается неконтролируемым, можно рассмотреть целесообразность медикаментозного или хирургического лечения. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать наличие в анамнезе аллергии на сульфаниламид или пенициллин.

Влияние гидрохлоротиазида на результаты лабораторных анализов:

препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови  
лечение следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез;

препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

Лактоза. Пациентам с редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, нельзя принимать этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований о влиянии на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводилось. Исходя из фармакодинамических свойств



препарата Ко-Ирбесан ® его влияние на эту способность маловероятно. При управлении автотранспортом или другими механизмами следует учитывать, что во время лечения гипертензии может возникать сонливость, головокружение или повышенная утомляемость.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

### *Кормления грудью*

АРА II в. Поскольку информация по применению препарата Ко-Ирбесан ® женщинам в период кормления грудью отсутствует, его прием для таких пациенток противопоказан, и предпочтение следует отдавать альтернативным лекарственным средствам с лучше изученными профилями безопасности в период кормления грудью, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Гидрохлоротиазид. Гидрохлоротиазид выводится в грудное молоко в небольших количествах. Тиазиды в больших дозах вызывают интенсивный диурез и поэтому могут подавлять выработку грудного молока, поэтому применение препарата Ко-Ирбесан ® в период кормления грудью противопоказано.

## **Способ применения и дозы**

Ко-Ирбесан ® применяют 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Можно рекомендовать титрования дозы отдельными составляющими (т.е. ирбесартаном и гидрохлоротиазидом).

При клинической целесообразности можно рассматривать возможность непосредственного перехода от монотерапии к фиксированным комбинациям:

Ко-Ирбесан ® 150 мг / 12,5 мг можно применять пациентам, артериальное давление которых невозможно должным образом контролировать одним гидрохлоротиазидом или ирбесартаном в дозе 150 мг

Ко-Ирбесан ® 300 мг / 12,5 мг можно применять пациентам, артериальное давление которых недостаточно контролируется ирбесартаном в дозе 300 мг препарата Ко-Ирбесан ® 150 мг / 12,5 мг.

Дозы более 300 мг ирбесартана / 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки не рекомендуются.

При необходимости Ко-Ирбесан ® можно применять с другими антигипертензивными лекарственными средствами.

Почечная недостаточность. Из-за присутствия в составе препарата Ко-Ирбесан ® гидрохлоротиазида он не рекомендуется пациентам с тяжелой формой нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин). У таких пациентов предпочтение отдается применению петлевых диуретиков, а не тиазидов. Для пациентов с почечной недостаточностью, клиренс креатинина у которых  $\geq 30$  мл / мин, коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность. Ко-Ирбесан ® не рекомендуется пациентам с тяжелой формой печеночной недостаточности. Пациентам с печеночной недостаточностью тиазиды следует применять с осторожностью. Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы препарата Ко-Ирбесан ® не требуется.

Пациенты пожилого возраста пациентов пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

## **Дети**

Препарат применяют детям (в возрасте до 18 лет) из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности.

## **Передозировка**

Нет специальной информации о лечении передозировки препаратом Ко-Ирбесан ®.

Пациент должен проходить тщательный мониторинг, а лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Лечение зависит от времени, прошедшего с момента применения средства, и тяжести симптомов.

Мероприятия, предусматриваемые, включают: вызвать рвоту и / или промыть желудок. При лечении передозировки можно применять активированный уголь. Нужно часто контролировать уровень электролитов и креатинина в сыворотке крови. При возникновении артериальной гипотензии пациента нужно положить

в горизонтальное положение и быстро применить солевые растворы и провести восполнения объема жидкости.

Наиболее вероятными проявлениями передозировки ирбесартаном считаются артериальная гипотензия и тахикардия может возникать брадикардия.

Передозировка гидрохлортиазида может привести к острой задержки мочи у пациентов, склонных к этому (например, в случае гиперплазии предстательной железы), к тахикардии, слабости, головокружения, спазмов мышц, полиурии, олигурии, анурии, гипокалемии, гипонатриемии, гипохлоремии, алкалоза, повышение уровня азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность). Наиболее привычные симптомы передозировки - тошнота и сонливость. Также признаками передозировки является спутанность сознания, шок, истощение, нарушение сознания, рвота, жажда.

Гипокалиемия может приводить к мышечным спазмам и / или усиливать сердечную аритмию через параллельное применение гликозидов наперстянки или некоторых антиаритмических лекарственных средств.

Ирбесартан с помощью гемодиализа не выводится. Объем, в котором гидрохлортиазид выводится с помощью гемодиализа, не установлен.

## **Побочные реакции**

В таблице 1 указаны нежелательные реакции, информация о которых получена путем спонтанных сообщений и в ходе плацебо-контролируемых исследований.

Частота возникновения побочных реакций определяется путем следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ). Побочные реакции указанные в порядке уменьшения степени тяжести.

Дополнительная информация об отдельных компонентах : кроме побочных реакций, приведенных в перечне вышеупомянутых для комбинированного лекарственного средства и других побочных реакций, о которых предварительно сообщалось отношении одного из отдельных компонентов, могут возникать потенциальные побочные реакции на ирбесартан и гидрохлортиазид. В следующих таблицах 2 и 3 указанные побочные реакции, которые, как сообщалось, связывают с отдельными компонентами препарата Ко-Ирбесан ®.

В 1,7% пациентов с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией поздних стадий, которые лечились ирбесартаном, наблюдалось уменьшение уровня гемоглобина \*, не было клинически значимым.

Депрессия, нарушение сна, дезориентация, сонливость, нервозность, изменения настроения.

Дозозависимы побочные эффекты гидрохлоротиазида (в частности нарушение электролитного баланса) могут усиливаться при подборе дозы гидрохлоротиазида.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Нобель ИЛАЧ САНА ВЕ ТИДЖАРЕТ А.Ш.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Квартал Санкаклар, пр. Эски Акчакоджа, №299, 81100 м. Стамбул, Турция.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).