МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008754/09- 111114
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Коапровель®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Коапровель®.

Международное непатентованное название или группировочное название:

ирбесартан+гидрохлоротиазид &

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

действующие вещества: ирбесартан – 300,0 мг, гидрохлоротиазид – 25,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 53,3 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 90,0 мг, кроскармеллоза натрия - 30,0 мг, крахмал прежелатизированный – 90,0 мг, магния стеарат – 6,0 мг, кремния диоксид – 4,5 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,6 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,6 мг, опадрай ® розовый* - 21,0 мг, воск карнаубский - следы.

* - Опадрай ® розовый содержит лактозы моногидрат, гипромеллозу, макрогол-3350, титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид красный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172).

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до серовато-розового цвета с гравировкой в виде сердца на одной стороне и номером 2788 на другой.

Фармакотерапевтическая группа: комбинированное гипотензивное средство (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик).

Код АТХ: C09DA04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Коапровель® является комбинацией антагониста рецепторов ангиотензина II – ирбесартана и тиазидного диуретика – гидрохлоротиазида. Комбинация этих ингредиентов обладает аддитивным антигипертензивным эффектом, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждый из них по отдельности.

Ирбесартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1). Ирбесартан не требует метаболической активации для приобретения фармакологической активности. Ангиотензин II является важным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и вовлечен в патогенез развития артериальной гипертензии, а также гомеостаз натрия. Ирбесартан блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза, в том числе, его сильно выраженные сосудосуживающий и альдостеронсекретирующий эффекты, реализующиеся через рецепторы типа AT_1, расположенные на поверхности гладкомышечных клеток сосудов и в коре надпочечников. Он не обладает агонистической активностью по отношению к AT_1 рецепторам и имеет гораздо большее (более чем в 8500 раз) сродство к AT_1-рецепторам, чем к AT_2-рецепторам (рецепторам, не связанным с регуляцией работы сердечно-сосудистой системы).

Ирбесартан не ингибирует ферменты РААС (такие как ренин, ангиотензинпревращающий фермент [АПФ]) и не влияет на рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции артериального давления (АД) и гомеостаза натрия. Блокирование ирбесартаном AT_1-рецепторов прерывает цепь обратной связи в системе ренин-ангиотензин, что приводит к увеличению концентрации ренина и ангиотензина II в плазме крови. После приема ирбесартана в рекомендуемых дозах плазменная концентрация альдостерона снижается, не оказывая при этом существенного влияния на содержание калия в сыворотке крови (среднее значение его увеличения составляет $< 0{,}1$ мЭкв/л). Ирбесартан не оказывает заметного влияния на сывороточные концентрации триглицеридов, холестерина и глюкозы. Ирбесартан не влияет на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови или на скорость экскреции мочевой кислоты почками.

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком, обладающим диуретическим, натрийуретическим и антигипертензивным действием. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков, например, гидрохлоротиазида, до конца неизвестен. Тиазидные диуретики влияют на канальцевые механизмы реабсорбции электролитов в почках, увеличивая экскрецию натрия и хлоридов приблизительно в одинаковых количествах. Натрийурез приводит к вторичной потере калия и бикарбоната. Гидрохлоротиазид увеличивает активность ренина плазмы крови и секрецию

альдостерона, а также снижает содержание калия в сыворотке крови. Одновременный прием антагониста рецепторов ангиотензина II способствует уменьшению потерь калия, связанных с действием тиазидных диуретиков.

Антигипертензивный эффект ирбесартана в комбинации с гидрохлоротиазидом проявляется уже после приема его первой дозы и становится значимым в течение 1-2 недель приема, его максимальный антигипертензивный эффект достигается к 6-8 неделе лечения. В долгосрочных клинических исследованиях наблюдалось сохранение антигипертензивного эффекта комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид в течение более одного года.

Комбинация гидрохлоротиазид/ирбесартан при ее приеме в терапевтическом диапазоне доз обладает дозозависимым и аддитивным антигипертензивным действием. У пациентов, у которых на фоне монотерапии ирбесартаном в дозе 300 мг не наблюдалось достаточного снижения АД, добавление к монотерапии ирбесартаном в дозе 300 мг один раз в сутки однократного в течение суток приема 12,5 мг гидрохлоротиазида приводило к дополнительному снижению диастолического АД к концу междозового интервала (т. е., через 24 ч после приема препаратов) на 6,1 мм рт. ст. (по сравнению с добавлением плацебо). Наблюдалось общее снижение систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) при комбинации 300 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида (по сравнению с приемом плацебо) до -13,6/-11,5 мм рт. ст. Однократный в течение суток прием 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида продемонстрировал (по сравнению с приемом плацебо) среднее снижение САД/ДАД в конце междозового интервала на 12,9/6,9 мм рт. ст., соответственно. Максимальные антигипертензивные эффекты развивались через 3-6 ч. При суточном мониторировании АД прием препарата Коапровель® 12,5/150 мг один раз в сутки вызывал устойчивое снижение АД в течение суток (среднее снижение САД/ДАД составляло, соответственно, -15,8/-10,0 мм рт. ст., по сравнению с плацебо). Выраженные в процентах показатели T/P (отношения АД, измеряемого в конце междозового интервала [остаточное действие] к АД во время максимального действия комбинаций ирбесартан/гидрохлоротиазид) составляли, как минимум, 68 %.

В клиническом исследовании у пациентов с недостаточным снижением АД на фоне монотерапии гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг добавление ирбесартана к гидрохлоротиазиду вызывало дополнительное среднее снижение САД/ДАД на 11,1/7,2 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с монотерапией гидрохлоротиазидом.

АД снижалось в одинаковой степени в положении «стоя» и в положении «лёжа». Ортостатические эффекты наблюдались редко, однако их возникновение возможно у

пациентов с гипонатриемией и/или гиповолемией.

Эффективность ирбесартана/гидрохлоротиазида не зависит от возраста, расовой принадлежности или пола. Общая антигипертензивная реакция на комбинацию у пациентов негроидной расы и пациентов других рас была подобной.

После отмены ирбесартана АД постепенно возвращалось к исходным значениям. Синдрома «отмены» у ирбесартана и гидрохлоротиазида не наблюдалось.

При приеме гидрохлоротиазида внутрь диуретический эффект наступал в течение первых 2 ч, диурез достигал максимума примерно через 4 ч и сохранялся около 6-12 ч.

В двух клинических исследованиях оценивалось лечение препаратом Коапровель® в качестве первоначальной терапии у пациентов с умеренно выраженной (исходное среднее значение АД 162/98 мм рт. ст.) и тяжелой (исходное среднее значение АД 172/113 мм рт. ст.) артериальной гипертензией. В обоих исследованиях было показано достоверное преимущество антигипертензивного эффекта препарата Коапровель® (в дозах от 12,5/150 мг до 25/300 мг) в качестве начальной терапии, по сравнению с применением в качестве начальной терапии монотерапии ирбесартаном (в дозах от 150 мг до 300 мг) и гидрохлоротиазидом (в дозах от 12,5 мг до 25 мг).

Фармакокинетика

Ни ирбесартан, ни гидрохлоротиазид не изменяют фармакокинетику друг друга.

Абсорбция

Ирбесартан и гидрохлоротиазид являются активными веществами при приеме внутрь и не нуждаются в биотрансформации для своего превращения в активную форму.

После приема внутрь препарата Коапровель® абсолютная биодоступность ирбесартана составляет 60-80 %, а гидрохлоротиазида – 50-80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность активных веществ препарата. После приема препарата Коапровель® внутрь максимальные концентрации в сыворотке крови (C_{max}) достигаются через 1,5-2 ч для ирбесартана и через 1-2,5 ч для гидрохлоротиазида.

Распределение

Связь ирбесартана с белками плазмы крови составляет приблизительно 96 %, его связь с клеточными компонентами крови является незначительной. Объем распределения ирбесартана составляет 53-93 л (0,72-1,24 л/кг). Связь гидрохлоротиазида с белками плазмы крови составляет 68 %, а его объем распределения – 3,6-7,8 л/кг.

Метаболизм

После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}С-ирбесартана 80-85 % радиоактивности, циркулирующей в плазме крови, приходится на неизмененный ирбесартан. Ирбесартан метаболизируется печенью путем окисления и конъюгации с

глюкуроновой кислотой. Основным метаболитом, находящимся в системном кровотоке, является ирбесартана глюкуронид (приблизительно 6 %). Окисление ирбесартана осуществляется, главным образом, с помощью изофермента цитохрома Р450 CYP2C9, участие изофермента CYP3A4 в метаболизме ирбесартана является незначительным. Ирбесартан не метаболизируется с помощью большинства изоферментов, которые обычно участвуют в метаболизме лекарственных препаратов (изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6 CYP2D6 или CYP2E1), и не вызывает их ингибирования или индукции. Ирбесартан не индуцирует и не ингибирует изофермент CYP3A4.

Выведение

Ирбесартан и его метаболиты выводятся из организма, как через кишечник (с желчью), так и почками. После приема внутрь или внутривенного введения ^{14}C-ирбесартана 20 % радиоактивности обнаруживается в моче, а остальная часть - в кале. Менее 2 % введенной дозы выделяется почками в виде неизмененного ирбесартана. Гидрохлоротиазид не метаболизируется и выводится почками. Средние значения плазменного периода полувыведения гидрохлоротиазида составляют 5-15 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко.

Конечный период полувыведения ирбесартана ($T_{1/2}$) составляет 11-15 ч. Общий клиренс внутривенно введенного ирбесартана составляет 157-176 мл/мин, а его почечный клиренс составляет 3-3,5 мл/мин. При ежедневном однократном в течение суток приеме ирбесартана равновесная плазменная концентрация (Css) достигается через 3 дня, при этом наблюдается его ограниченное накопление в плазме крови (менее 20 %).

Особые группы пациентов

Влияние пола на фармакокинетику ирбесартана

У женщин (по сравнению с мужчинами) отмечаются несколько более высокие плазменные концентрации ирбесартана. Однако связанных с полом различий в периоде полувыведения и накоплении ирбесартана не выявляется. Коррекции дозы ирбесартана у женщин не требуется. Не наблюдалось связанных с половой принадлежностью различий в эффектах ирбесартана.

Фармакокинетика ирбесартана у пациентов пожилого возраста

Значения AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время») и C_{max} ирбесартана у пациентов пожилого возраста (65-80 лет) с клинически нормальной функцией почек и печени были приблизительно на 20-50 % выше, чем у пациентов более молодого возраста (18-40 лет). Конечные периоды полувыведения у них были сопоставимыми. Не наблюдалось связанных с возрастом различий в эффектах ирбесартана.

Фармакокинетика ирбесартана при нарушении функции печени

У пациентов с легкой (функциональный класс А или 5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренно выраженной (функциональный класс В или 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью вследствие цирроза печени фармакокинетические параметры ирбесартана существенно не изменяются.

Фармакокинетика ирбесартана при нарушении функции почек

У пациентов с нарушением функции почек или пациентов, которым проводится гемодиализ, показатели фармакокинетики ирбесартана существенным образом не изменяются. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа.

Влияние расовой принадлежности на фармакокинетику ирбесартана

У добровольцев без артериальной гипертензии AUC и $T_{1/2}$ ирбесартана у лиц негроидной расы были примерно на 20-25 % выше, чем у лиц европеоидной расы; C_{max} ирбесартана у них была практически одинаковой.

Показания к применению

Артериальная гипертензия умеренной или тяжелой степени тяжести (лечение пациентов, которым показана комбинированная гипотензивная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активным веществам препарата, к любому из вспомогательных веществ препарата Коапровель® (см. раздел «Состав») или к другим производным сульфонамида (гидрохлоротиазид является сульфонамидным производным).
- Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее или равен 30 мл/мин), анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

- При стенозе аортального или митрального клапана, или гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП).
- При гиповолемии, гипонатриемии, возникающих, например, при интенсивной диуретической терапии, гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарее, рвоте (опасность чрезмерного снижения АД, см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС, таких как пациенты с артериальной гипертензией с двухсторонним или односторонним стенозом почечных артерий или пациенты с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (по классификации NYHA) (см. раздел «Особые указания»).
- При ишемической болезни сердца и/или атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга (риск усиления ишемии миокарда или головного мозга, вплоть до развития инфаркта миокарда или инсульта при чрезмерном снижении АД).
- При почечной недостаточности легкой и умеренной степени тяжести (КК от 60 до 30 мл/мин) (риск увеличения азотемии, повышения концентрации мочевой кислоты в крови, в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, и развития гиперкалиемии, в связи с наличием в составе препарата ирбесартана).
- После трансплантации почки (отсутствие опыта клинического применения).
- При печеночной недостаточности всех степеней тяжести или при прогрессирующих заболеваниях печени (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, так как даже незначительные нарушения водно-электролитного баланса у таких пациентов могут спровоцировать печеночную кому).
- При сахарном диабете (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно снижение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине и пероральных гипогликемических средствах).
- При подагре (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно повышение концентрации солей мочевой кислоты в крови).
- При гиперкалиемии, одновременном приеме калийсберегающих препаратов и/или содержащих калий заменителей соли (риск развития гиперкалиемии).
- При системной красной волчанке (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, так как имеются сообщения об обострении или утяжелении течения системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков).

- При одновременном приеме других гипотензивных препаратов (возможность потенцирования их антигипертензивного действия).
- При симпатэктомии (риск усиления антигипертензивного эффекта гидрохлоротиазида).
- При применении в комбинации с ингибиторами АПФ или алискиреном, так как, по сравнению с монотерапией, при двойной блокаде РААС имеется повышенный риск развития чрезмерного снижения АД, гиперкалиемии и изменений функции почек (см. раздел «Особые указания»).
- При аллергических реакциях на пенициллины и сульфаниламиды в анамнезе, являющихся факторами риска развития идеосинкразической реакции, наблюдавшейся при приеме сульфаниламидов или производных сульфонамида, проявляющейся в виде острой закрытоугольной глаукомы (см. раздел «Особые указания», подраздел «Острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт по применению препарата Коапровель® при беременности отсутствует. С учетом того, что при приеме ингибиторов АПФ беременными женщинами во втором и третьем триместрах беременности наблюдались повреждение и гибель развивающегося плода, препарат Коапровель®, как и любой другой препарат, который воздействует непосредственно на РААС, нельзя применять во время беременности.

Тиазидные диуретики проникают через плацентарный барьер и обнаруживаются в пуповинной крови. Применение диуретиков у беременных не рекомендуется, так как возможно развитие фетальной или неонатальной желтухи, тромбоцитопении и, возможно, других нежелательных реакций, которые наблюдаются у взрослых.

При диагностировании беременности во время лечения препаратом Коапровель® следует, как можно скорее, прекратить его прием.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли ирбесартан или его метаболиты в грудное молоко; гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Тиазидные диуретики при их применении в высоких дозах, вызывая интенсивный диурез, могут подавлять лактацию. Препарат Коапровель® противопоказан к применению в течение всего периода грудного вскармливания из-за потенциального риска для грудного ребенка. Поэтому, после оценки соотношения предполагаемой пользы от приема препарата для матери и потенциального

риска для ребенка, следует прекратить или грудное вскармливание, или прием препарата Коапровель®.

Способ применения и дозы

Коапровель® принимается внутрь, один раз в сутки независимо от приема пищи.

Препарат Коапровель® 300 мг/25 мг можно применять у пациентов, у которых не удается достичь целевых уровней АД при приеме препарата Коапровель® 300 мг/12,5 мг. Коапровель® 300 мг/25 мг является максимальной суточной дозой, поэтому одновременное применение доз, превышающих 300 мг ирбесартана и 25 мг гидрохлоротиазида один раз в день, не рекомендуется.

Если не удается достичь целевых значений АД при применении препарата Коапровель® 300 мг/25 мг, то к нему могут добавляться другие гипотензивные препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов длительного пролонгированного действия).

В качестве начальной терапии у пациентов, которые, как предполагается, исходя из тяжести их заболевания, будут нуждаться в проведении комбинированной гипотензивной терапии, лечение начинают с лекарственной формы препарата Коапровель® 150 мг/12,5 мг, принимаемого один раз в сутки. При необходимости бóльшего снижения АД доза может быть увеличена через 1-2 недели лечения до максимальной дозы гидрохлоротиазида 25 мг и ирбесартана 300 мг один раз в сутки.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети и подростки

На настоящий момент безопасность и эффективность препарата у пациентов детского и подросткового возраста не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Обычно у пациентов пожилого возраста снижения дозы не требуется. У пациентов, которые принимали препарат Коапровель® в клинических исследованиях, в общем, не наблюдалось различий эффективности и безопасности между пациентами в возрасте 65 лет и старше и пациентами более молодого возраста.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Обычно у пациентов с нарушением функции печени (лёгкой и умеренной степени тяжести - 5-6 и 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью, соответственно) снижения дозы не требуется. В связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида следует соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Пациенты с почечной недостаточностью

Обычно у пациентов с почечной недостаточностью (легкой и умеренной степени тяжести – клиренс креатинина > 30 мл/мин) снижения дозы не требуется. Однако, в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида применение препарата Коапровель® не рекомендуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с гиповолемией

У пациентов с выраженной гиповолемией и/или гипонатриемией, например, у пациентов, получающих интенсивную диуретическую терапию, гиповолемия и гипонатриемия должны быть скорректированы до начала применения препарата Коапровель® (см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие

Указанные ниже нежелательные явления представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения по классификации ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000, включая отдельные сообщения); неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту возникновения нежелательного явления не представляется возможным).

Комбинация ирбесартан/гидрохлоротиазид

В клинических исследованиях безопасность комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида была оценена приблизительно у 2750 пациентов, включая 1540 пациентов с артериальной гипертензией, получавших это лечение в течение 6 месяцев, и более 960 пациентов, получавших его в течение одного года и более. Нежелательные явления у пациентов, получавших препарат Коапровель®, были обычно умеренно выраженными и преходящими, и их частота не была связана с величиной принимаемой дозы. Частота возникновения нежелательных явлений также не зависела от возраста, пола и расовой принадлежности.

В плацебо-контролируемых исследованиях, в которые вошло 898 пациентов, получавших комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид (обычная продолжительность лечения 2-3 месяца), прекращение лечения из-за какого-либо клинического или лабораторного нежелательного явления было достоверно менее частым у пациентов, принимавших комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида (3,6 %), чем у пациентов, принимавших плацебо (6,8 %).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: ортостатическое головокружение.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия, изменения на электрокардиограмме.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: чрезмерное снижение АД; периферические отеки, в частности, отеки нижних конечностей; «приливы» крови к коже лица, синкопальные состояния.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота/рвота.

Нечасто: диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, абдоминальные боли.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: изменение частоты мочеиспускания.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: половая дисфункция (ослабление либидо, эректильная дисфункция).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: повышенная утомляемость.

Нечасто: слабость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь, зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: миалгия, боли в костях, слабость в конечностях.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых исследованиях при применении комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида в качестве начального лечения у пациентов с артериальной гипертензией тяжёлой и средней степени тяжести

Начальное лечение комбинацией ирбесартана и гидрохлоротиазида

Представленные ниже нежелательные явления комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида в исследованиях, проведенных у пациентов с артериальной гипертензией тяжёлой и средней степени тяжести, были аналогичны описанным выше нежелательным явлениям, наблюдавшихся в ранее проведенных исследованиях при артериальной гипертензии.

В клиническом исследовании, проведенном при артериальной гипертензии средней степени тяжести (среднее ДАД, в положении «сидя» 90-110 мм рт. ст.), виды и частота нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших препарат Коапровель®

в качестве начальной терапии, были аналогичны профилю нежелательных явлений у пациентов, получавших начальное лечение в виде монотерапии ирбесартаном или гидрохлоротиазидом. Не было зарегистрировано случаев синкопальных состояний в группе комбинированной терапии, а в группе монотерапии гидрохлоротиазидом был зарегистрирован один случай синкопального состояния.

Частота уже указанных выше нежелательных явлений при терапии препаратом Коапровель®, монотерапии ирбесартаном и монотерапии гидрохлоротиазидом, соответственно, составила: 0,9 %, 0 % и 0 % для чрезмерного снижения артериального давления; 3,0 %, 3,8 % и 1,0 % для головокружения; 5,5 %, 3,8 % и 4,8 % для головной боли; 1,2 %, 0 % и 1,0 % для гиперкалиемии и 0,9 %, 0 % и 0 % для гипокалиемии.

Частота отмены лечения из-за нежелательных явлений при терапии препаратом Коапровель®, монотерапии ирбесартаном и монотерапии гидрохлоротиазидом составила 6,7 %, 3,8 % и 4,8 %.

В клиническом исследовании, проведенном при тяжёлой артериальной гипертензии (ДАД в положении «сидя» ≥ 110 мм рт. ст.), общая картина нежелательных явлений в течение 7 недель наблюдения была сходной у пациентов, получавших в качестве начальной терапии препарат Коапровель®, и у пациентов, получавших в качестве начальной терапии ирбесартан. Частота уже указанных выше нежелательных явлений для препарата Коапровель® и ирбесартана составила, соответственно: 0 % и 0 % для синкопального состояния; 0,6 % и 0 % для чрезмерного снижения артериального давления; 3,6 % и 4,0 % для головокружения; 4,3 % и 6,6 % для головной боли; 0,2 % и 0 % для гиперкалиемии и 0,6 % и 0,4 % для гипокалиемии.

Частота отмены лечения из-за нежелательных явлений при приеме препарата Коапровель® и при монотерапии ирбесартаном составила 2,1 % и 2,2 %, соответственно.

Лабораторные и инструментальные данные

Клинически значимых изменений в результатах лабораторных исследований в ходе контролируемых клинических исследований препарата Коапровель® не выявлено.

Опыт постмаркетингового применения

Ирбесартан

Как и в случае с другими антагонистами рецепторов ангиотензина II, крайне редкие случаи развития реакций гиперчувствительности (ангионевротический отёк, крапивница) наблюдались при монотерапии ирбесартаном. Кроме этого, при применении ирбесартана после его выхода на рынок наблюдались следующие нежелательные реакции: вертиго, астения, гиперкалиемия, желтуха, миалгия, повышение показателей функциональных «печеночных» проб, гепатит, звон в ушах и нарушение функции почек, включая случаи

развития острой почечной недостаточности у пациентов группы риска.

Гидрохлоротиазид

При монотерапии гидрохлоротиазидом наблюдались следующие нежелательные явления (вне зависимости от их связи с приемом гидрохлоротиазида): анорексия, раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор, желтуха (связанная с внутрипеченочным холестазом), панкреатит, сиалоаденит, вертиго, парестезия, ксантопсия, лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, реакции фотосенсибилизации, лихорадка, крапивница, некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит), респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отёк лёгких), анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия, нарушения водно-электролитного баланса (включая гипонатриемию и гипокалиемию), нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, мышечные спазмы, слабость, беспокойство, преходящее нарушение остроты зрения.

Передозировка

Симптомы

Наиболее распространёнными симптомами, наблюдавшимися у взрослых при передозировке гидрохлоротиазида, являлись симптомы, вызванные нарушениями электролитного состава крови (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратацией, возникающими вследствие чрезмерного диуретического эффекта. В случае одновременного приема сердечных гликозидов (например, дигоксина) или антиаритмиков (например, соталола) гипокалиемия может способствовать развитию нарушений ритма. При передозировке препарата возможно чрезмерное снижение артериального давления, развитие брадикардии и тахикардии.

Имеется опыт приема ирбесартана в дозах до 900 мг/сутки в течение 8-ми недель без развития токсических эффектов.

Лечение

Отсутствует какая-либо специфическая информация в отношении лечения передозировки препаратом Коапровель®. Следует установить постоянное наблюдение за состоянием пациента и, при необходимости, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию, включая восстановление потерь жидкости и электролитов. При передозировке рекомендуется вызвать рвоту и/или провести промывание желудка. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа. Степень выведения гидрохлоротиазида с помощью гемодиализа не установлена.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исходя из данных исследований *in vitro*, не ожидается взаимодействия ирбесартана с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1 или CYP3A4. Ирбесартан, в основном, метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9 и, в меньшей степени, подвергается глюкуронированию. Не наблюдалось значительных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ирбесартана с варфарином - препаратом, метаболизирующимся с помощью изофермента CYP2C9. Ирбесартан не изменяет фармакокинетику дигоксина и симвастатина. При совместном применении ирбесартана с гидрохлоротиазидом или нифедипином фармакокинетика ирбесартана не изменяется.

С лекарственными препаратами, содержащими алискирен

Комбинация препарата Коапровель® с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказана у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

С ингибиторами АПФ

Применение препарата Коапровель® в сочетании с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

С лекарственными средствами, влияющими на содержание калия в крови

На основании опыта, полученного при применении других лекарственных средств, влияющих на РААС, при одновременном применении препаратов калия; заменителей соли, содержащих калий; калийсберегающих диуретиков или других, способных повышать содержание калия в крови лекарственных средств (гепарин), возможно повышение содержания калия в сыворотке крови. Одновременный с ирбесартаном прием гидрохлоротиазида может уменьшить частоту развития этого эффекта.

С нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы -2 (ЦОГ-2)

У пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией или пациентов с нарушенной функцией почек применение НПВП включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременно с антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан, может привести к ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих ирбесартан и

НПВП. При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан, и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, возможно ослабление антигипертензивного эффекта ингибиторов рецепторов ангиотензина II.

С этанолом, барбитуратами или наркотическими средствами

Может наблюдаться усиление ими ортостатической гипотензии, вызываемой тиазидными диуретиками.

С пероральными гипогликемическими средствами и инсулином

Так как гидрохлоротиазид может повышать концентрацию глюкозы в крови, может потребоваться увеличение дозы гипогликемического средства.

С противоподагрическими лекарственными средствами

При одновременном приеме препарата Коапровель® и противоподагрических средств может потребоваться коррекция доз противоподагрических препаратов из-за возможности повышения сывороточных концентрации мочевой кислоты при приеме гидрохлоротиазида.

С сердечными гликозидами, антиаритмическими средствами

При их совместном применении с препаратом Коапровель®, в случае возникновения гипокалиемии и гипомагниемии, вызванных входящим в его состав тиазидным диуретиком, возрастает опасность развития аритмий.

С солями кальция

Тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в сыворотке крови. Если пациенту требуется применение препаратов кальция или кальций-сберегающих препаратов (например, витамина D), то необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и проводить соответствующую коррекцию режима дозирования препаратов кальция.

С колестираминовой смолой или колестиполом

Всасывание гидрохлоротиазида в присутствии анионообменных смол снижается. Следует разделять по времени прием препарата Коапровель® и этих препаратов не менее чем на 4 ч.

С солями лития

Диуретики уменьшают почечный клиренс лития, в свою очередь, ирбесартан увеличивает сывороточные концентрации лития. Все это увеличивает риск развития токсических эффектов лития. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Коапровель® с солями лития, рекомендуется в этом случае контролировать содержание лития в сыворотке крови.

С ингибиторами синтеза эндогенных простагландинов (например, НПВП):

У некоторых пациентов эти лекарственные средства могут уменьшать эффекты тиазидных диуретиков.

С другими диуретиками и гипотензивными средствами

Гидрохлоротиазид, входящий в состав препарата Коапровель® может потенцировать эффекты других гипотензивных средств, особенно ганглиоблокаторов и блокаторов бета-адренорецепторов. Гидрохлоротиазид может взаимодействовать с диазоксидом; при их сочетании следует мониторировать концентрацию глюкозы в крови, сывороточную концентрацию мочевой кислоты и АД.

С недеполяризующими миорелаксантами (тубокурарином), средствами для местной анестезии, средствами для общей анестезии и средствами для премедикации перед общей анестезией

Эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например, тубокурарина), средств для местной анестезии, средств для общей анестезии и средств для премедикации перед общей анестезией могут потенцироваться гидрохлоротиазидом, и может потребоваться коррекция их режима дозирования. При сочетании с приемом гидрохлоротиазида средства для местной анестезии, средства для общей анестезии и средства для премедикации перед общей анестезией должны применяться в уменьшенных дозах. Если возможно, то прием гидрохлоротиазида следует прекратить за одну неделю до хирургического вмешательства.

С карбамазепином

Одновременное применение карбамазепина и гидрохлоротиазида может ассоциироваться с риском развития гипонатриемии с клиническими проявлениями. Следует контролировать содержание электролитов в крови во время совместного применения этих лекарственных средств. При необходимости применения карбамазепина, по возможности, рекомендуется применять диуретики с другим механизмом действия.

С глюкокортикостероидами, адренокортикотропным гормоном

Увеличение риска развития гипокалиемии.

С катехоламинами (например, с норэпинефрином)

Действие катехоламинов, может быть ослаблено под влиянием тиазидных диуретиков.

С антихолинергическими лекарственными средствами (например, с атропином, бипериденом)

Повышение биодоступности диуретиков тиазидного ряда за счет замедления моторики желудочно-кишечного тракта.

С циклофосфамидом, метотрексатом

Тиазиды могут снижать выделение почками этих цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

Особые указания

Чрезмерное снижение АД – пациенты с гиповолемией

Применение препарата Коапровель® до настоящего времени редко сопровождалось чрезмерным снижением АД у пациентов с артериальной гипертензией без других факторов риска для развития чрезмерного снижения АД. Чрезмерное снижение АД, сопровождающееся клинической симптоматикой, может развиться у пациентов с гипонатриемией/гиповолемией. Гиповолемия и/или гипонартиемия должны быть скорректированы до начала приема препарата Коапровель®. Тиазидные диуретики могут потенцировать действие других гипотензивных средств (см. разделы «С осторожностью» и «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушения функции почек и печени

Препарат Коапровель® не рекомендуется принимать пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с нарушениями функции почек возможно увеличение азотемии, связанное с содержанием в составе препарата гидрохлоротиазида. Нет клинических данных относительно применения препарата у пациентов, недавно перенесших пересадку почки. Когда препарат Коапровель® применяется у пациентов с нарушенной функцией почек, рекомендуется периодический контроль содержания калия, концентрации креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Препарат Коапровель® должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку даже небольшие изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печёночной комы.

Нарушения водно-электролитного баланса и метаболические нарушения

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Хотя при применении тиазидных диуретиков в монотерапии, особенно в высоких дозах, возможно развитие гипокалиемии, одновременный прием ирбесартана может уменьшать гипокалиемию, вызываемую гидрохлоротиазидом. Наоборот, благодаря ирбесартану, входящему в состав препарата Коапровель®, может иметь место гиперкалиемия, особенно при наличии почечной недостаточности, сердечной недостаточности, сахарного диабета. Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови у пациентов группы риска. Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или калийсодержащие солезаменители должны с осторожностью применяться вместе с препаратом Коапровель®

(см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Дефицит хлоридов обычно бывает незначительным и, как правило, не требует лечения. Тиазиды снижают выведение кальция через почки и вызывают непостоянное и незначительное увеличение содержания кальция в сыворотке крови. Развитие клинически значимой гиперкальциемии может указывать на возможность наличия у пациента гиперпаратиреоза. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением исследования функции паращитовидных желез. Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение ионов магния почками, что может привести к развитию гипомагниемии.

При лечении тиазидными диуретиками может развиться гипергликемия и обострение подагры у некоторых пациентов. При лечении тиазидными диуретиками может увеличиться потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом, и возможна манифестация латентного сахарного диабета. Лечение тиазидными диуретиками ассоциировалось с увеличением концентраций холестерина и триглицеридов в крови, однако доза 12,5 мг, содержащаяся в препарате Коапровель®, практически не влияет на концентрации холестерина и триглицеридов в крови. При терапии тиазидными диуретиками у некоторых пациентов может наблюдаться гиперурикемия или обострение течения подагры. Пациентам с риском развития нарушений водно-электролитного баланса и метаболических нарушений может потребоваться мониторинг лабораторных показателей.

Системная красная волчанка

Сообщалось об обострении или утяжелении течения системной красной волчанки при приеме тиазидных диуретиков.

Острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома

Сульфаниламиды или производные сульфонамида, могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Несмотря на то, что гидрохлоротиазид является производным сульфонамида, до настоящего времени сообщалось только об отдельных случаях развития острой закрытоугольной глаукомы без установления причинно-следственной взаимосвязи с его приемом. Симптомами острой закрытоугольной глаукомы являются: острое снижение остроты зрения или глазная боль, обычно возникающие в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Оставленная без лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. При возникновении этих симптомов следует как можно скорее прекратить прием препарата. Если при этом не удастся нормализовать внутриглазное давление, то может потребоваться срочное терапевтическое или хирургическое лечение. Факторами риска для развития

острой закрытоугольной глаукомы являются указания анамнеза на аллергические реакции на сульфаниламиды и пенициллины.

Двойная блокада РААС при сочетании препарата Коапровель® с ингибиторами АПФ или с алискиреном

Двойная блокада РААС при применении комбинации препарата Коапровель® с ингибиторами АПФ или алискиреном не рекомендуется, так как, по сравнению с монотерапией, имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Применение препарата Коапровель® в комбинации с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

Применение препарата Коапровель® в сочетании с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

Пациенты с функцией почек, зависящей от активности РААС

Как следствие ингибирования РААС можно ожидать ухудшения функции почек у предрасположенных у этому пациентов. У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС (пациенты с артериальной гипертензией и стенозом почечной артерии одной или обеих почек, пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса [по классификации NYHA]), лечение лекарственными препаратами, которые воздействуют на РААС, ассоциировалось с олигурией и/или прогрессирующей азотемией и, редко, с острой почечной недостаточностью и/или смертью. Нельзя исключить возможность возникновения подобного эффекта при применении ингибиторов рецепторов ангиотензина II, включая препарат Коапровель®.

Пациенты после симпатэктомии

У пациентов после симпатэктомии может усиливаться антигипертензивный эффект тиазидных диуретиков.

Стеноз устья аорты и стеноз митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Необходима особая осторожность при применении у таких пациентов вазодилататоров, включая препарат Коапровель®.

Первичный гиперальдостеронизм

Применение препарата Коапровель® нецелесообразно, так как такие пациенты обычно не реагируют на гипотензивные препараты, влияющие на РААС.

Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Пациенты с отягощенным аллергическим анамнезом или бронхиальной астмой

Развитие аллергических реакций на гидрохлоротиазид более вероятно у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или пациентов с бронхиальной астмой.

Возможное влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Влияние препарата Коапровель® на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций, не изучалось. Однако, исходя из его фармакодинамических свойств, препарат Коапровель® не должен влиять на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности (работа на высоте, работа авиадиспетчера, работа с механизмами и т. п.). Однако при занятии потенциально опасными видами деятельности следует соблюдать осторожность (по причине возможности развития головокружения, слабости и, в связи с этим, снижения внимания и замедления скорости психомоторных реакций, см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг/25 мг.

По 14 таблеток в ПВХ/Ал блистер. По 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи, Франция.

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Sanofi Winthrop Industrie, France.

1, rue de la Vierge Ambares et Lagrave, 33565, Carbon Blanc Cedex, France.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Зам. руководителя отдела регистрации М. Н. Маликова