

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:

Rožnate, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike, velike 6,5 x 12,7 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako H in na drugi I.

Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:

Rožnate, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike, velike 8,2 x 16,0 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako H in na drugi I.

Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete:

Temnorožnate, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike, velike 8,2 x 16,0 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako H in na drugi I.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta kombinacija fiksnih odmerkov je indicirana pri odraslih bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis se lahko jemlje enkrat na dan, s hrano ali brez nje. Priporočljivo je titriranje odmerka s posameznima sestavinama (tj. z irbesartanom in hidroklorotiazidom).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o neposrednem prehodu z monoterapije na fiksno kombinacijo:

- Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 150 mg/12,5 mg se lahko da bolnikom, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana.
- Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/12,5 mg se lahko da bolnikom, ki imajo krvni tlak nezadostno urejen s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 150 mg/12,5 mg.
- Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/25 mg se lahko da bolnikom, ki imajo krvni tlak nezadostno urejen z zdravilom Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/12,5 mg.

Odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida na dan niso priporočljivi. Če je treba, se lahko zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis uporabi skupaj z drugim antihipertenzivnim zdravilom (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: Zaradi hidroklorotiazida, ki ga vsebuje, zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis ni priporočljivo za bolnike s hudim poslabšanjem delovanja ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min). V tej populaciji imajo diuretiki Henleyeve zanke prednost pred tiazidi. Pri bolnikih z okvaro ledvic in očistkom kreatinina \geq 30 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara jeter: Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis ni indicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je treba tiazide uporabljati previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki: Pri starejših bolnikih odmerka zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija: Zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali
- na druge derivate sulfonamidov (ker je hidroklorotiazid učinkovina, pridobljena iz sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Neodzivna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija – bolniki z zmanjšanim volumnom telesnih tekočin: Kombinacija irbesartana/hidroklorotiazida (*HCT – hydrochlorothiazide*) je bila pri bolnikih s hipertenzijo, ki nimajo drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, redko povezana s simptomatsko hipotenzijo. Simptomatsko hipotenzijo je mogoče pričakovati pri bolnikih, ki jim primanjkuje telesnih tekočin in/ali jim primanjkuje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, prehranskega omejevanja soli, driske ali bruhanja. Takšna stanja je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzina II pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in insuficience ledvic. Tega med uporabo kombinacije irbesartan/HCT sicer niso zabeležili, vendar je mogoče pričakovati podoben učinek.

Okvara ledvic in presaditev ledvice: Med uporabo zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljivo redno spremljanje ravni kalija, kreatinina in sečne kisline v serumu. S kombinacijo irbesartan/HCT pri bolnikih, ki jim je bila pred kratkim presajena ledvica, ni izkušenj. Zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavi azotemija, povezana z uporabo tiazidnih diuretikov. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki imajo očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, a < 60 ml/min) pa je treba to kombinacijo fiksnih odmerkov uporabljati previdno.

Dvojno zavrtje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS): Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Okvara jeter: Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali napredujočo boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, saj lahko že majhne spremembe ravnovesja tekočine in elektrolitov sprožijo jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo kombinacije irbesartan/HCT pri bolnikih z okvaro jeter ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki imajo aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni aldosteronizem: Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin. Uporaba zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis zato ni priporočljiva.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: Zdravljenje s tiazidi lahko zmanjša toleranco za glukozo. Pri sladkornih bolnikih je lahko potrebna prilagoditev odmerkov insulina ali peroralnih antidiabetikov. Prikrita sladkorna bolezen se lahko med zdravljenjem s tiazidi izrazi. Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je bilo povezano z zvišanjem ravni holesterola in trigliceridov, vendar so pri uporabi odmerka 12,5 mg (ki ga vsebuje kombinacija irbesartan/HCT) poročali o minimalnih učinkih ali pa učinkov ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s tiazidi, se lahko pojavi hiperurikemija ali se razvije protin.

Neravnovesje elektrolitov: Vrednosti elektrolitov v serumu je treba v ustreznih presledkih redno preverjati, tako kot pri vseh drugih bolnikih, ki dobivajo diuretike.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suha usta, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemir, bolečine ali krči v mišicah, utrujenost mišic, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. navzea ali bruhanje. Med uporabo tiazidnih diuretikov se sicer lahko razvije hipokaliemija, vendar lahko sočasno zdravljenje z irbesartanom zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Tveganje za pojav hipokaliemije je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih z obilno diurezo, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno se lahko zaradi irbesartana v zdravilu Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo.

Pri bolnikih s takšnim tveganjem je priporočljivo ustrezno spremljati vrednosti kalija v serumu. Diuretike, ki varčujejo s kalijem, dodatke kalija in nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, je treba sočasno z zdravilom Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Ni dokazov, da bi irbesartan zmanjšal ali preprečeval z diuretiki povzročeno hiponatriemijo.

Pomanjkanje klorida je praviloma blago in po navadi ne zahteva zdravljenja.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urin ter povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje vrednosti kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje v presnovi kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Tiazide je treba nehati uporabljati pred izvedbo preiskav za preverjanje delovanja obščitnic.

Ugotovljeno je, da tiazidi povečujejo izločanje magnezija v urin, zaradi česar lahko pride do pojava hipomagneziemije.

Litij: Sočasna uporaba litija in kombinacije irbesartan/HCT ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Preizkus za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil: Hidroklorotiazid v tem zdravilu lahko povzroči pozitiven rezultat analize preizkusa za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil.

Splošno: Pri nekaterih bolnikih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije). Pri takšnih bolnikih je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije ali, redko, akutne odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot velja za vsa druga antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo izzove miokardni infarkt ali možgansko kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze, vendar so pri bolnikih s takšno anamnezo verjetnejše.

Med uporabo tiazidnih diuretikov se lahko pojavi poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa.

Med uporabo tiazidnih diuretikov so poročali o primerih pojava fotosenzibilnostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Če se fotosenzibilnostne reakcije pojavijo med zdravljenjem, je z zdravljenjem priporočljivo prenehati. Če je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljen predele priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II (AIIRA) se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem:

Zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo s posledično prehodno kratkovidnostjo in akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitve uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Predhoden pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druge antihipertenzivne učinkovine: Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih učinkovin lahko poveča antihipertenzivni učinek zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis. Irbesartan in hidroklorotiazid (v odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) so varno uporabljali skupaj z drugimi antihipertenzivnimi učinkovinami, vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov ima lahko ob uvedbi zdravljenja z irbesartanom (s tiazidnim diuretikom ali brez njega) za posledico zmanjšanje količine tekočine v telesu in tveganje za pojav hipotenzije, če pomanjkanje telesnih tekočin ni prej odpravljeno (glejte poglavje 4.4).

Litij: Med sočasno uporabo litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o povečanju njegovih škodljivih učinkov. Med uporabo irbesartana so bili podobni učinki doslej opisani zelo redko. Poleg tega tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija in tako se škodljivost litija med uporabo zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis lahko poveča. Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če se sočasna uporaba izkaže za potrebno, je priporočljivo skrbno spremljati ravni litija v serumu.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: Učinek irbesartana, da ohranja kalij, ublaži izgubljanje kalija, ki ga povzroči hidroklorotiazid. Pričakovati pa bi bilo mogoče, da ta vpliv hidroklorotiazida na kalij v serumu okrepijo druga zdravila, povezana z izgubljanjem kalija in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretični diuretiki, odvajala, amfotericin, karbenoksolon, natrijev penicilin G). Nasprotno pa lahko, glede na izkušnje z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, sočasna uporaba antikaliuretičnih diuretikov, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo ravni kalija v serumu (npr. natrijevega heparinata), vodi v zvišanje vrednosti kalija v serumu. Pri bolnikih, pri katerih obstaja takšno tveganje, je priporočljivo ustrezno spremljati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vplivajo motnje v vrednostih kalija v serumu: Redno spremljanje vrednosti kalija v serumu je priporočljivo, kadar je zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis uporabljeno z zdravili, na katera vplivajo motnje v vrednostih kalija v serumu (npr. digitalisovi glikozidi, antiaritmiki).

Nesteroidna protivnetna zdravila: Če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (tj. s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Tako kot zaviralci ACE lahko tudi antagonisti angiotenzina II med sočasno uporabo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povečajo tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, in za povišanje vrednosti kalija v serumu. To še zlasti velja za bolnike s predhodno oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasnega zdravljenja in redno po tem.

Dodatne informacije o medsebojnih delovanjih irbesartana: V kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Irbesartan se v glavnem presnovi s CYP2C9 in v manjši meri z glukuronidacijo. Med sočasno uporabo irbesartana z varfarinom, zdravilom, ki se presnavlja s CYP2C9, niso opazili pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih medsebojnih delovanj. Učinki induktorjev CYP2C9, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso bili ovrednoteni. Sočasna uporaba irbesartana ni spremenila farmakokinetike digoksina.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatne informacije o medsebojnih delovanjih hidroklorotiazida: Ob sočasni uporabi lahko pride do medsebojnih delovanj med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: Lahko se okrepi ortostatska hipotenzija.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulini): Morda bo potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol (smoli): V prisotnosti anionskih izmenjevalnih smol se absorpcija hidroklorotiazida poslabša. Zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis je treba vzeti vsaj eno uro pred ali štiri ure po uporabi teh smol.

Kortikosteroidi, ACTH: Poveča se lahko pomanjkanje elektrolitov, zlasti hipokaliemija.

Digitalisovi glikozidi: Hipokaliemija ali hipomagneziemija povzročeni z uporabo tiazidov povečata tveganje za pojav z digitalisom povzročenih motenj srčnega ritma (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: Uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko pri nekaterih bolnikih zmanjša diuretični, natriuretični in antihipertenzivni učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): Učinek presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne dovolj, da bi to izključilo njihovo uporabo.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin): Hidroklorotiazid lahko okrepi učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Zdravila za zdravljenje protina: Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zdravil za zdravljenje protina, saj lahko hidroklorotiazid zviša raven sečne kisline v serumu. Morda bo treba povečati odmerke probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča incidenco preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kalcijeve soli: Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako povečajo njegove ravni v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija ali zdravil, ki varčujejo kalcij (npr. zdravljenje z vitaminom D), je treba spremljati ravni kalcija v serumu in glede na to ustrezno prilagoditi odmerjanje kalcija.

Karbamazepin: sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za simptomatsko hiponatriemijo. Med sočasno uporabo je potrebno spremljati ravni elektrolitov. Če je mogoče, uporabimo drugo skupino diuretikov.

Druga medsebojna delovanja: Tiazidi lahko okrepijo hiperglikemični učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida. Antiholinergične učinkovine (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo gastrointestinalno motiliteto in hitrost praznjenja želodca. Tiazidi lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo ledvično izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) in okrepijo njihove mielosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II (AIIRA)

<p>Uporaba antagonistov angiotenzina II (AIIRA) v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).</p>
--

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči škodljive učinke na plod pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in škodljive učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Dojenčke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid:

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo, še zlasti v prvem trimesečju. Študije na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida obstaja možnost, da hidroklorotiazid med drugim in tretjim trimesečjem poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

Ker zdravilo Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis vsebuje hidroklorotiazid, uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Pred načrtovano zanositvijo je potrebno preiti na ustrezno alternativno zdravljenje.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II (AIIRA):

Informacij o uporabi irbesartana med obdobjem dojenja ni, zato njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Ni znano ali irbesartan ali njegovi metaboliti prehajajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki, so pri podganah pokazali prehajanje irbesartana ali njegovih metabolitov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se v manjših količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih povzročijo intenzivno diurezo in lahko zavrejo nastanek mleka. Uporaba hidroklorotiazida med dojenjem ni priporočljiva. Če se hidroklorotiazid uporablja med dojenjem, morajo biti odmerki čim nižji.

Plodnost

Irbesartan ni imel vpliva na plodnost zdravljenih podgan in njihovih potomcev, vse do odmerkov, ki so pokazali prve znake toksičnosti za starše (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti kombinacije irbesartan/HCT ni verjetno, da bi le-ta neugodno vplivala na to sposobnost. Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem hipertenzije občasno pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

Med 898 hipertenzivnimi bolniki, ki so prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) v preskušanjih, kontroliranih s placebom, so se neželeni učinki pojavili pri 29,5 % bolnikov. Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in nenormalno uriniranje (1,4 %). Poleg tega so v preskušanjih pogosto opažali tudi zvišanje sečnine v krvi (2,3 %), zvišanje kreatin kinaze (1,7 %) in zvišanje kreatinina (1,1 %). Preglednica 1 prikazuje neželene učinke o katerih so poročali spontano in so bili zabeleženi v preskušanjih, primerjanih s placebom.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih in spontana poročila*

<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana:	primeri preobčutljivostnih reakcij, npr. angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana:	hiperkaliemija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	omotica ortostatska omotica glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana:	tinitus
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	navzea/bruhanje driska dispepsija, spremenjen okus
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Občasni: Neznana:	zlatenica hepatitis, nenormalno delovanje jeter
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni: Neznana:	otekanje udov artralgija, mialgija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti: Neznana:	motnje uriniranja okvarjeno delovanje ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje spolnosti, spremembe libida
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Preiskave:</i>	Pogosti: Občasni:	zvišane vrednosti dušika sečnine v krvi, kreatinina in kreatin-kinaze v krvi znižane vrednosti kalija in natrija v serumu

* Pogostnost neželenih učinkov, odkritih na podlagi spontanah poročanj, je navedena kot "neznana".

Dodatne informacije o posameznih sestavinah: Poleg neželenih učinkov, opisanih zgoraj za kombinirano zdravilo, so lahko možni neželeni učinki zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis tudi drugi neželeni učinki, predhodno opisani pri eni od posameznih sestavin. Preglednici 2 in 3 spodaj, prikazujeta neželene učinke, o katerih so poročali pri uporabi posamezne učinkovine zdravila Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali med uporabo samega **irbesartana**

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v v prsnem košu
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Neznana:	trombocitopenija

Preglednica 3: Neželeni učinki (ne glede na povezanost z zdravilom), o katerih so poročali med uporabo samega **hidroklorotiazida**

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana:	aplastična anemija, depresija kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana:	depresija, motnje spanja
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana:	vrtočlavlava, parestezija, omotičnost, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana:	motnje srčnega ritma,
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana:	posturalna hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	dihalna stiska (vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana:	pankreatitis, anoreksija, driska, zaprtost, draženje želodca, sialoadenitis, izguba apetita
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	zlatenica (intrahepatični holestatski ikterus)
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožnemu eritematoznemu lupusu podobne reakcije, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzibilnostne reakcije, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana:	šibkost, mišični spazem
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana:	intersticijski nefritis, poslabšano delovanje ledvic
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana:	povišana telesna temperatura
<i>Preiskave:</i>	Neznana:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija, zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov

Od odmerka odvisni neželeni učinki hidroklorotiazida (zlasti motnje elektrolitskega ravnovesja) se lahko s povečevanjem odmerka hidroklorotiazida povečajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja kombinacije irbesartan/HCT specifičnih informacij ni na voljo. Bolnika je treba natančno spremljati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Obvladovanje je odvisno od časa, ki je pretekel od zaužitja, in od tega, kako hudi so simptomi. Predlagani ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja lahko koristi aktivno oglje. Pogosto je treba preverjati vrednosti elektrolitov in kreatinina v serumu. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu hitro nadomestiti sol in tekočino.

Kot najverjetnejši posledici prevelikega odmerjanja irbesartana je mogoče pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracijo zaradi čezmerne diureze. Najpogostejša znaka in simptoma prevelikega odmerjanja sta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči spazme mišic in/ali poudarjene motnje srčnega ritma, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmčnih zdravil.

Irbesartana se s hemodializo ne odstrani. V kolikšni meri se s hemodializo odstrani hidroklorotiazid, ni bilo ugotovljeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA04.

Irbesartan/HCT je kombinacija antagonista angiotenzina II irbesartana in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak bolj kot vsaka učinkovina zase.

Irbesartan je močan, peroralno aktiven, selektiven antagonist receptorjev za angiotenzin II (podvrste AT₁). Pričakovati je, da blokira vse učinke angiotenzina II, ki potekajo prek receptorja AT₁, ne glede na vir ali pot sinteze angiotenzina II. Posledica selektivnega antagonizma na receptorje za angiotenzin II (AT₁) je povišanje plazemskih ravni renina in angiotenzina II ter zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Irbesartan sam v priporočenih odmerkih pri bolnikih brez tveganja za neravnovesje elektrolitov ne vpliva pomembno na ravni kalija v serumu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II), encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Tiazidi vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, s čimer neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri. Diuretično delovanje hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in poveča izločanje aldosterona; posledica je povečanje izgubljanja kalija in bikarbonata z urinom in znižanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba irbesartana (domnevno zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron) zmanjša izgubljanje kalija, ki ga povzročijo ti diuretiki. S hidroklorotiazidom se začetek diureze pojavi po 2 urah, učinek je največji po približno 4 urah, delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka v celotnem območju njunih terapevtskih odmerkov. Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen samo s 300 mg irbesartana enkrat na dan, je dodatek 12,5 mg hidroklorotiazida dosegel dodatno, za placebo korigirano, znižanje diastoličnega tlaka za 6,1 mmHg na točki najnižje koncentracije (24 ur po odmerku). Kombinacija 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je v celoti dosegla znižanje sistoličnega/diastoličnega tlaka (z odštetimi vrednostimi za placebo) do 13,6/11,5 mmHg.

Maloštevilni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, katerih krvni tlak ni urejen s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje odmerka na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili dodatno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (prvega za 13,3 mmHg in drugega za 8,3 mmHg).

Uporaba 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan je bolnikom z blago do zmerno hipertenzijo povprečno znižala sistolični/diastolični, za placebo korigirani, krvni tlak na točki najnižje koncentracije (24 ur po odmerku) za 12,9/6,9 mmHg. Največji učinek se je pojavil v 3 do 6 urah. Pri ocenjevanju ambulantnega spremljanja krvnega tlaka se je izkazalo, da je kombinacija 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan dosledno znižala krvni tlak v 24-urnem obdobju; povprečno 24-urno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka, z odštetimi vrednostmi za placebo, je bilo 15,8/10,0 mmHg. Pri ocenjevanju ambulantnega spremljanja krvnega tlaka je bilo razmerje najmanjšega in največjega učinka kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg 100 %. Razmerje najmanjšega in največjega učinka, merjenih z manšeto med ordinacijskimi pregledi, je bilo s kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg 68 % in s kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/12,5 mg 76 %. Ti 24-urni učinki so se pojavili brez čezmernega znižanja krvnega tlaka ob največjem učinku; to se sklada z varnim in učinkovitim znižanjem krvnega tlaka med uporabo zdravila enkrat na dan.

Pri bolnikih, katerih krvni tlak ni bil ustrezno urejen s 25 mg samega hidroklorotiazida, je dodatek irbesartana prinesel dodatno povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka (z odštetimi vrednostmi za placebo) 11,7/7,2 mmHg.

Učinek irbesartana na znižanje krvnega tlaka je v kombinaciji s hidroklorotiazidom opazen že po prvem odmerku in se dobro izrazi v obdobju 1 do 2 tednov; največji učinek se pojavi po 6 do 8 tednih. V študijah, kjer so bolnike spremljali dolgo časa, se je učinek kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid ohranil več kot eno leto. Pojava povratne hipertenzije niso posebej raziskali za kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid, niso pa ga opazili ne pri bolnikih, ki so jemali samo irbesartan ne pri tistih, ki so jemali samo hidroklorotiazid.

Vpliva kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida na obolevnost in umrljivost niso preučevali. Epidemiološke študije so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje za srčno-žilno umrljivost in obolevnost.

Odziv na kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid se ne razlikuje ne po starosti ne po spolu. Tako kot velja tudi za druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki s hipertenzijo precej manj odzovejo na monoterapijo z irbesartanom. Če se irbesartan uporabi hkrati z

majhnim odmerkom hidroklorotiazida (12,5 mg na dan), se antihipertenzivni odziv pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri bolnikih drugih ras.

Učinkovitost in varnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid kot začetnega zdravljenja hude hipertenzije (opredeljene kot diastolični krvni tlak sede ≥ 110 mmHg) so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, z zdravilno učinkovino nadzorovani, 8-tedenski študiji vzporednih skupin. Skupno 697 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na kombinacijo 150 mg/12,5 mg irbesartana/hidroklorotiazida ali na 150 mg irbesartana, nakar so jim odmere po enem tednu sistematično titirali (pred oceno odziva na manjši odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg (za kombinacijo) ali 300 mg irbesartana (za odmerek 150 mg irbesartana).

Študija je zajela 58 % moških. Povprečna starost bolnikov je bila 52,5 leta, 13 % je bilo starih ≥ 65 let in samo 2 % je bilo starih ≥ 75 let. Dvanajst odstotkov (12 %) bolnikov je imelo sladkorno bolezen in 34 % hiperlipidemijo. Najpogostejša srčno-žilna bolezen je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5 % preiskovancev.

Primarni cilj študije je bil primerjati deleže bolnikov, ki so imeli po 5 tednih zdravljenja urejen diastolični krvni tlak sede (diastolični krvni tlak sede < 90 mmHg). Najnižji diastolični krvni tlak sede < 90 mmHg je doseglo 47,2 % prejemnikov kombinacije in 33,2 % prejemnikov irbesartana ($p = 0,0005$). Povprečni izhodiščni krvni tlak je bil v obeh terapevtskih skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5 tednih sta se sistolični krvni tlak/diastolični krvni tlak sede med prejemniki kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid znižala za 30,8/24,0 mmHg in med prejemniki irbesartana za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Vrsta in pogostost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, sta bili podobni profilu neželenih učinkov pri bolnikih na monoterapiji. Med 8-tedenskim obdobjem zdravljenja niso ne v eni ne v drugi skupini zabeležili primera sinkope. Med prejemniki kombinacije je 0,6 % bolnikov poročalo o pojavu hipotenzije in 2,8 % bolnikov o pojavu omotice kot neželenima učinkoma; med prejemniki monoterapije sta bila ta deleža 0 % za hipotenzijo in 3,1 % za omotico.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba hidroklorotiazida in irbesartana ne vpliva na farmakokinetiko enega ali drugega zdravila.

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za svoje delovanje ne potrebuje biotransformacije. Po peroralni uporabi kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid je absolutna peroralna biološka uporabnost irbesartana od 60 do 80 % in hidroklorotiazida od 50 do 80 %. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid. Irbesartan doseže največjo koncentracijo v plazmi od 1,5 do 2 uri po peroralni uporabi, hidroklorotiazid pa od 1 do 2,5 ure po peroralni uporabi.

Vezava irbesartana na beljakovine v plazmi je približno 96 %, vezava na celične sestavine krvi je zanemarljiva. Volumen porazdelitve irbesartana je od 53 do 93 litrov. Hidroklorotiazid je v 68 % vezan na beljakovine v plazmi, njegov navidezni volumen porazdelitve pa je od 0,83 do 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartana je v odmernem območju od 10 do 600 mg linearna in sorazmerna odmerku. Pri uporabi odmerkov nad 600 mg so ugotovili manj kot sorazmerno povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega ni znan. Celotni telesni očistek je od 157 do 176 ml/min, ledvični očistek pa od 3,3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je od 11 do 15 ur. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 3 dneh po začetku uporabe enkrat na dan. Po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan so ugotovili majhno kopičenje irbesartana v plazmi (< 20 %). V študiji so pri ženskah s hipertenzijo ugotovili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana. Vendar pa se razpolovni čas in kopičenje irbesartana nista razlikovala. Pri bolnicah odmerka ni treba prilagajati. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana sta bili tudi nekoliko večji pri starejših osebah (≥ 65 let) kot tisti pri mlajših (starih od 18 do 40 let). Vendar pa se končni razpolovni čas ni pomembno spremenil. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Po navedbah se povprečni plazemski razpolovni čas hidroklorotiazida giblje med 5 do 15 ur.

Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana predstavlja od 80 do 85 % radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnovi v jetrih z glukuronidno konjugacijo in oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanjev glukuronid (približno 6 %). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z encimom CYP2C9 citokroma P450; učinek izoencima CYP3A4 je zanemarljiv. Irbesartan in njegovi presnovki se odstranijo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana se približno 20 % radioaktivnosti pojavi v urinu, preostanek pa v blatu. Manj ko 2 % odmerka se izloči v urin kot nespremenjeni irbesartan. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, ampak se hitro izloči skozi ledvice. Najmanj 61 % peroralnega odmerka se nespremenjenega izloči v 24 urah. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa skozi krvno-možgansko pregrado in se izloča v materino mleko.

Okvara ledvic: Pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri tistih na hemodializi se farmakokinetični parametri irbesartana ne spremenijo pomembno. Irbesartana se s hemodializo ne odstrani. Poročali so, da se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min podaljša na 21 ur.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo se farmakokinetični parametri irbesartana ne spremenijo pomembno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter študij niso opravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid: Možno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid po peroralni uporabi so ocenili pri podganah in opicah makako v študijah, ki so trajale do 6 mesecev. Toksikoloških izsledkov, ki bi bili pomembni za terapevtsko uporabo pri človeku, niso opazili. Naslednje spremembe, opažene pri podganah in opicah makako, ki so prejemale kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid v odmerku 10/10 oz. 90/90 mg/kg/dan, so zabeležili tudi z eno ali drugo od obeh učinkovin samo in/ali so bile posledica znižanja krvnega tlaka (opazili niso nobenih pomembnih toksikoloških medsebojnih delovanj):

- ledvične spremembe, katerih značilnost so rahlo zvišane vrednosti sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaklomerularnega aparata, kar je neposredna posledica vpliva irbesartana na sistem renin-angiotenzin.
- rahlo znižanje vrednosti eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita).
- spremenjeno barvo želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice so opazili pri nekaj podganah v 6-mesečni študiji toksičnosti z odmerki irbesartana 90 mg/kg/dan, hidroklorotiazida 90 mg/kg/dan in z odmerki kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid 10/10 mg/kg/dan. Pri opicah makako teh patoloških sprememb ni bilo.
- znižanje vrednosti kalija v serumu zaradi hidroklorotiazida; ta učinek je delno preprečila uporaba hidroklorotiazida v kombinaciji z irbesartanom.

Kaže, da je večina zgoraj omenjenih učinkov posledica farmakološkega delovanja irbesartana (blokade z angiotenzinom II izzvanega zavrtja sproščanja renina, s stimulacijo celic, ki tvorijo renin); pojavljajo se tudi pri uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Kaže, da ti izsledki niso pomembni za uporabo terapevtskih odmerkov kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid pri človeku.

Pri podganah, ki so jim dali kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida v odmerkih, ki so povzročili toksične učinke pri samicah materah, niso opazili teratogenih učinkov. Učinkov kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid na plodnost v študijah na živalih niso ocenili, ker ni dokazov, da bi irbesartan ali hidroklorotiazid pri živalih ali človeku neugodno vplivala na plodnost, če sta uporabljena sama. Vendar pa je drug antagonist angiotenzina II, uporabljen sam, v študijah na živalih vplival na parametre plodnosti. To so opažali tudi z nižjimi odmerki tega drugega antagonista angiotenzina II, ko je bil uporabljen v kombinaciji s hidroklorotiazidom.

Pri uporabi kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid niso ugotovili mutagenosti ali klastogenosti. Kancerogenega potenciala kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan: Pri klinično pomembnih odmerkih niso ugotovili nenormalnih sistemskih toksičnih učinkov ali toksičnih učinkov na ciljnih organih. V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah makako) povzročili znižanje vrednosti parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita). V zelo velikih odmerkih (≥ 500 mg/kg/dan) je irbesartan pri podganah in opicah makako povzročil degenerativne spremembe ledvic (npr. intersticijski nefritis, distenzijo tubulov, bazofilne tubule, povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi). Te spremembe veljajo za posledico hipotenzivnih učinkov zdravila, ki vodijo v zmanjšanje perfuzije ledvic. Poleg tega je irbesartan povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaklomerularnih celic (pri podganah pri odmerkih ≥ 90 mg/kg/dan, pri opicah makako pri odmerkih ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so ocenili za posledice farmakološkega delovanja irbesartana. Hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaklomerularnih celic med uporabo terapevtskih odmerkov irbesartana pri človeku po vsem sodeč ni pomembna. Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali kancerogenosti ni.

Plodnost in sposobnost razmnoževanja v študijah podganjih samcev in samic nista bila prizadeta niti med uporabo peroralnih odmerkov irbesartana, ki so povzročili toksične učinke pri starših (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s poginom pri najvišjih odmerkih. Ugotovili niso nobenih pomembnih učinkov na število rumenih telesc, implantacij ali živih plodov. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali reprodukcijo potomstva. Študije na živalih kažejo, da se radioaktivno označeni irbesartan pojavi v plodovih podgan in kuncev. Irbesartan se izloča v mleku doječih podgan.

Študije irbesartana na živalih so pri plodovih podgan pokazale prehodne toksične učinke (povečano votlino ledvičnih mehov, hidroureter ali podkožni edem); ti učinki so po skotitvi izginili. Pri kuncih so po odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost za mater (vključno s poginom), opazili abortuse ali zgodnjo resorpcijo. Pri podganah ali kuncih niso opazili nobenih teratogenih učinkov.

Hidroklorotiazid: Nekateri eksperimentalni modeli so sicer pokazali nezanesljive dokaze glede genotoksičnih ali kancerogenih učinkov, a obsežne izkušnje s hidroklorotiazidom pri človeku doslej niso pokazale povezave med njegovo uporabo in pogostejšim pojavom neoplazem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E 421)
 povidon (K29-32 ali enakovredno)
 mikrokristalna celuloza
 premreženi natrijev karmelozat
 brezvodni koloidni silicijev dioksid
 magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
 titanov dioksid (E 171)
 makrogol 3350
 smukec
 rumeni železov oksid (E 172)
 rdeči železov oksid (E 172)
 črni železov oksid (E 172) (samo filmsko obložene tablete Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/12,5 mg in Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis 300 mg/25 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pakiranje s pretisnimi omoti iz Al/PVDC/PVC: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
 Vsebniki za tablete iz HDPE s sušilnim sredstvom: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje s pretisnimi omoti iz Al/PVDC/PVC in vsebnik za tablete iz HDPE s sušilnim sredstvom:

Pretisni omot: 14, 28, 30, 56, 60, 98 in 100 filmsko obloženih tablet
 Vsebnik: 100, 250 in 500 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf
 Reykjavíkurvegur 76-78
 220 Hafnarfjörður
 Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00795/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 6. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 4. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 10. 2017