

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg

CONVERIDE 300 mg/25 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

CONVERIDE 300 mg/25 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 91,5 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

CONVERIDE 300 mg/25 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 79,0 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg: ružové konvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na jednej strane, s vyrazeným „MC“ na druhej strane, rozmery 17,5 x 8 mm.

CONVERIDE 300 mg/25 mg: biele konvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na jednej strane, s vyrazeným „MC“ na druhej strane, rozmery 17,5 x 8 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

CONVERIDE sa užíva jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- CONVERIDE 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný podaním 300 mg irbesartanu alebo podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg.
- CONVERIDE 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný podaním CONVERIDE 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne. V prípade potreby sa môže CONVERIDE podávať spolu s inými antihypertenznými liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa CONVERIDE neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene: CONVERIDE nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania CONVERIDE (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávkovanie CONVERIDE.

Pediatrická populácia: CONVERIDE sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne užitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov (hydrochlórtiazid je derivát sulfónamidu)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie CONVERIDE s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri užívaní CONVERIDE sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby CONVERIDE.

Stenóza renálnej artérie - renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci hore uvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s CONVERIDE, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky: ak sa CONVERIDE používa u pacientov s porušenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním CONVERIDE u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. CONVERIDE sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním CONVERIDE u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzné lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať CONVERIDE.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie hladiny glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú CONVERIDE obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny. U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy, sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie. Pri používaní tiazidových diuretík môže vzniknúť hypokaliémia, súbežná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou CONVERIDE je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabete mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. CONVERIDE sa musí obzvlášť opatrne podávať pri

súbežnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri doplnkoch draslíka alebo pri solných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s CONVERIDE (pozri časť 4.5).

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), bola liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretík bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Gravidita: liečba pomocou antagonistov receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom: liečivá ako sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, dosiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva.

Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože: V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je

obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetrit', potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita: Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, CONVERIDE sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzný účinok CONVERIDE sa môže zvýšiť pri súbežnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík, ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní CONVERIDE môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a CONVERIDE neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča, ak sa CONVERIDE podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs): ak sa antagonizujú angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidnými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Ako u ACE inhibítorov, súbežné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAID môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenej renálnej funkcie, zahrňujúcej možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie

sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä u starších pacientov. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväžiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po začatí sprievodnej terapie.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súbežným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súbežne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie.

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4).

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. CONVERIDE sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov.

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia.

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové lieky: užívanie nesteroidných protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretik.

Vazopresorické amíny (napríklad noradrenalin): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciováný hydrochlórtiazidom.

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidových diuretik môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať doplnky vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť.

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatriémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitá iná skupina diuretik.

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIRAs)

Užívanie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie AIIRA je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika inhibítorov receptora angiotenzínu-II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ nie je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRA podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek, ktoré užívali AIIRA, sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid:

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas gravidity sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je ikterus, porucha elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, kedy nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že CONVERIDE obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRA):

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia CONVERIDE počas dojčenia, CONVERIDE sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do materského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Užitie CONVERIDE počas laktácie sa neodporúča. Ak sa CONVERIDE používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by liek CONVERIDE mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu:

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných štúdiách, 29,5 % z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6 %), únava (4,9 %), nauzea/vracanie (1,8 %) a abnormálne močenie (1,4 %). Okrem toho, v štúdiách bolo často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3 %), kreatínkinázy (1,7 %) a kreatinínu (1,1 %).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a pozorované v placebom kontrolovaných štúdiách.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných štúdiách a spontánne hlásenia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté	zníženie draslíka a sodíka v sére
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
Poruchy nervového systému	Časté	závrat
	Menej časté	ortostatický závrat
	Neznáme	bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu	Neznáme	tinnitus
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nauzea/vracanie
	Menej časté	hnačka
	Neznáme	dyspepsia, porucha chuti
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	abnormálne močenie
	Neznáme	porucha funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	opuch končatín
	Neznáme	artralgia, myalgia

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných štúdiách a spontánne hlásenia		
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	hyperkaliémia
Poruchy ciev	Menej časté	návaly tepla
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	únava
Poruchy imunitného systému	Neznáme	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	žltáčka
	Neznáme	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný liek môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	anémia, trombocytopenia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	bolesť na hrudníku
Poruchy imunitného systému	Neznáme	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme	hypoglykémia

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	srdcové arytmie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia
Poruchy nervového systému	Neznáme	vertigo, parestézia, pocit na odpadnutie, nepokoj
Poruchy oka	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu		
		glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, podráždenie žalúdka, sialoadenitída, strata chuti do jedla
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupusu erythematosus, reaktivácia kožného lupusu erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
Poruchy ciev	Neznáme	posturálna hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	horúčka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)
Psychické poruchy	Neznáme	depresia, poruchy spánku
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania CONVERIDE. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Postup závisí od času, ktorý ubehol od užitia a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať

elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súbežnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu-II, kombinácie

ATC kód C09DA04

Mechanizmus účinku

CONVERIDE je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzný účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súbežné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách, pričom účinok pretrváva približne 6 – 12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mm Hg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mm Hg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mm Hg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mm Hg. Vrchol účinku sa dosiahne 3 – 6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mm Hg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k maximálnemu účinku irbesartanu/hydrochlórtiazidu 150 mg/12,5 mg bol 100 % pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k maximálnemu účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68 % pre irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg a 76 % pre irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase maximálneho účinku a bol konzistentný s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, prídanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mm Hg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1 – 2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6 – 8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, aj keď pri tejto kombinácii nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzní pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súbežne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne), antihypertenzný účinok je u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mm Hg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58 % mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13 % bolo $\geq$ 65 ročných a 2 % bolo $\geq$ 75 ročných. Dvanásť percent (12 %) bolo diabetických pacientov, 34 % bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5 % zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDBP bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mm Hg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2 %) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mm Hg v porovnaní s 33,2 % pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mm Hg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli 30,8/24,0 mm Hg a 21,1/19,3 mm Hg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan ($p < 0,0001$) v uvedenom poradí.

Typy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Ako nežiaduce účinky boli hlásené

hypotenzia u 0,6 % pacientov s kombináciou a u 0 % pacientov s monoterapiou a závraty u 2,8 % pacientov s kombináciou a u 3,1 % pacientov s monoterapiou.

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – ,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití irbesartanu/hydrochlórtiazidu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60 – 80 % pre irbesartan a 50 – 80 % pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5 – 2 hodinách pre irbesartan a po 1 – 2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96 % s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53 – 93 litrov. 68 % hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157 – 176 a 3,0 – 3,5 ml/min v uvedenom poradí. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11 – 15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20 %). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18 – 40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5 – 15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80 – 85 % cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6 %). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20 % rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2 % dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan.

Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61 % perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek: u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom

- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit)
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlórtiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlórtiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali.
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlórtiazidom bolo čiastočne eliminované, ak sa hydrochlórtiazid podával v kombinácii s irbesartanom

Väčšina hore uvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom-II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu-II, ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu-II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan: nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofíliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam. Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlórtiazid

V niektorých experimentálnych modeloch bol pozorovaný nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
predželatínovaný škrob
koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy E468
mikrokryštalická celulóza PH-102, E460
stearát horečnatý E572

Filmový obal tablety

hypromelóza E464
monohydrát laktózy
makrogol 6000
oxid titaničitý E171
červený oxid železitý (E172) (len pri sile 300/12,5 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pokiaľ je výrobok balený v nepriehľadných PVC/PVDC - hliníkových blistroch: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Pokiaľ je výrobok balený v priehľadných PVC/PE/PVDC - hliníkových blistroch: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v priehľadných PVC/PE/PVDC - hliníkových blistroch alebo v nepriehľadných PVC/PVDC - hliníkových blistroch.

Dostupné veľkosti balenia sú: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg: 58/0190/14-S

CONVERIDE 300 mg/25 mg: 58/0191/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. júna 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024