

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Izgrev 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka zo známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 52 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Svetloružové, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety s rozmermi 17,5 mm x 9,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.
Táto fixná kombinácia dávok 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

Izgrev 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:

- Izgrev 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Izgrev 300 mg/12,5 mg môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo liekom Izgrev 150 mg/12,5 mg;
- Izgrev 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným liekom Izgrev 300 mg/12,5 mg. Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu / 25 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne.

V prípade potreby sa môže Izgrev s fixnou kombináciou dávok podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa Izgrev neodporúča podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (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 časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Izgrev nie je indikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania lieku Izgrev (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku lieku Izgrev.

Pediatrická populácia

Izgrev sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje pre pediatrickú populáciu.

Spôsob podania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Závažná porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie lieku Izgrev s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (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 používaní kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu 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 kombináciou irbesartanu/hydrochlórtiazidu.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s kombináciou irbesartanu/hydrochlórtiazidu, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik 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. U pacientov s miernou až stredne

závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa však táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterón systému (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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 má 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 kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

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

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať kombináciu irbesartanu/hydrochlórtiazidu u pacientov s primárnym aldosteronizmom.

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 kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu 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 užívaní tiazidových diuretík môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko vzniku 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 adrenokortikotropným hormónom (ACTH). Naopak, vzhľadom na to, že zložkou kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie hladiny draslíka v sére. Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu sa musí

obzvlášť opatrne podávať pri súbežnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných 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 hladiny vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prístitných teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

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

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia a irbesartanu/hydrochlórtiazidu (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s závažným kongestívnym zlyhávaním 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 náhlej 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 podaní tiazidových diuretík (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne fotosenzitívna reakcia počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Gravidita: antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu 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: lieky s obsahom sulfónamidov alebo derivátov sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci patrí hydrochlórtiazid medzi sulfónamidy, doposiaľ 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 lieku. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie lieku 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 vyšetriť, 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, Izgrev sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

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

Sodík: 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: antihypertenzívny účinok kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu 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 aliskirén alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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 kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa neodporúča kombinácia lítia a irbesartanu/hydrochlórtiazidu (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére však 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, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšeniu hladiny 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 kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidné protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho 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 zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovať organický aniónový transportérový polypeptid 1B1 (Organic anion transporting polypeptide 1B1, 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 signifikantné 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);

Kolestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu 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);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad noradrenalín): účinok presorických amínov môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciovaný 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 diuretík 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 náhrady 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 hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitá iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, biperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs)

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

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie je preukázaný, malé zvýšenie rizika však nie je možné vylúčiť. Pokiaľ nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba s AIIRAs 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 s AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

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

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

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Zo štúdií na zvieratách sú dostupné iba obmedzené údaje. Je známe, že 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 žltacka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že Izgrev 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 (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu počas dojčenia, Igrev 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 lieku Izgrev počas laktácie sa neodporúča. Ak sa Izgrev používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu mohla 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 závrat a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia fixnej dávky 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 skúšaniach 29,5% z pacientov 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, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovinového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánných hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaniach.

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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); 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 skúšaniach a spontánne hlásenia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie hladiny močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté	zníženie hladiny 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	Neznáme	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nauzea/vracanie
	Menej časté	hnačka
	Neznáme	dyspepsia, porucha chuti
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	abnormálne močenie
	Neznáme	poškodenie 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
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	hyperkaliémia
Poruchy ciev	Menej časté	sčervenenie
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 porucha, zmeny libida

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

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	anémia, trombocytopénia
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, trombocytopénia
Poruchy nervového systému	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
Poruchy oka	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	intersticiálna nefritída, porucha funkcie obličiek
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus 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 kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu. Pacient musí byť pozorne monitorovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

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

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími prejavmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo

zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom 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 a diuretiká
ATC kód: C09DA04.

Mechanizmus účinku

Irbesartan/hydrochlórtiazid 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 (AT_1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT_1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT_1) 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 časti 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 maximálny účinok 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 krvným tlakom samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie, na placebo korigované zníženie diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. Kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu viedla k celkovému zníženiu systolického/diastolického krvného tlaku až o 13,6/11,5 mmHg po odpočítaní poklesu krvného tlaku po placebe.

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 mmHg, v uvedenom poradí).

Dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne závažnou hypertenziou spôsobuje priemerné, na placebo korigované zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky)

o 12,9/6,9 mmHg. Maximálny účinok 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 pretrvávajúce 24 hodín s priemerným, 24-hodinovým znížením systolického/diastolického krvného tlaku o 15,8/10,0 mmHg po odpočítaní poklesu krvného tlaku po placebe. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku bol rozdiel medzi účinkom v najnižšom bode a maximálnym účinkom irbesartanu/hydrochlórtiazidu 150 mg/12,5 mg 100 %. Rozdiel medzi účinkom v najnižšom bode a maximálnym účinkom pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68 % pri irbesartane/hydrochlórtiazide 150 mg/12,5 mg a 76 % pri irbesartane/hydrochlórtiazide 300 mg/12,5 mg. Tento 24-hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase maximálneho účinku a zodpovedá bezpečnému a účinnému znižovaniu krvného tlaku pri podávaní jednej dennej dávky.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným krvným tlakom pri podávaní 25 mg samotného hydrochlórtiazidu vyvolalo pridanie irbesartanu ďalšie zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v priemere o 11,1/7,2 mmHg po odpočítaní poklesu krvného tlaku po placebe.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1 - 2 týždňov od začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6 - 8 týždňoch.

V dlhotrvajúcich štúdiách zameraných na následné sledovanie bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu zachovaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci pri irbesartane/hydrochlórtiazide nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu sa neskúmal. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity 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 u pacientov čiernej rasy je takmer rovnaký ako u ostatných pacientov

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu pri začiatkovej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako diastolický krvný tlak meraný v sede SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo 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, v uvedenom poradí.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo vo veku $\geq$ 65 a 2% bolo vo veku $\geq$ 75. 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 bol SeDPB kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2 %) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP v najnižšom bode účinku < 90 mmHg v porovnaní s 33,2 % pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerná východisková hodnota krvného tlaku bola približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a po piatich týždňoch bol pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg pri irbesartane/hydrochlórtiazide a 21,1/19,3 mmHg pri irbesartane ($p < 0,0001$).

Druh a výskyt nežiaducich udalostí hlásených u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich udalostí u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Ako nežiaduca reakcia sa hlásila hypotenzia u 0,6 % pacientov liečených kombináciou a u 0 % pacientov s monoterapiou a závrat u 2,8 % pacientov liečených kombináciou a u 3,1 % pacientov s monoterapiou.

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterón 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. Štúdia ONTARGET sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Štúdia VA NEPHRON-D sa vykonala u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie nepreukázali 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.

Štúdia ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bola navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirénu 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. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a porucha funkcie obličiek) ako v skupine placeba.

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, v uvedenom poradí. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) 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 hodine 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 pri 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 akumulácia irbesartanu (< 20 %) v plazme. V štúdiu 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 žlčou 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 závažnou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi so závažnou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Potenciálna toxicita kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu 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 irbesartanu/hydrochlórtiazidu 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 miernym zvýšením urey a kreatinínu v sére a hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- mierne 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 kombinácie 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 horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzinom-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 irbesartanu/hydrochlórtiazidu. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Avšak iní antagonisti 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 irbesartanu/hydrochlórtiazidu 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 pri 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 červených krviniek (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, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan navyše indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov pri ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov pri ≥ 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

Hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku pri niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlórtiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Predželatinovaný kukuričný škrob
Poloxamér
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearát horečnatý

Filmotvorné látky:

Hypromelóza 2910 (E464)
Hydroxypropylcelulóza
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Mastec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatule obsahujúce 10, 14, 28, 30, 60 alebo 98 filmom obalených tabliet v blistroch z PVC/PE/PVDC fólie a hliníkovej fólie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Nemecko
Tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č. : 58/0272/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022