

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Irbenida plus, 150 mg+12,5 mg, film tablete

Irbenida plus, 300 mg+12,5 mg, film tablete

INN: irbesartan, hidrohloriazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Irbenida plus, (150 mg+12,5 mg), film tablete

Jedna tableta sadrži:

irbesartan	150 mg
hidrohloriazid	12,5 mg

Irbenida plus, (300 mg+12,5 mg), film tablete

Jedna tableta sadrži:

irbesartan	300 mg
hidrohloriazid	12,5 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Irbenida plus, (150 mg+12,5 mg), film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete ružičaste boje.

Irbenida plus, (300 mg+12,5 mg), film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Irbenida plus je indikovano za terapiju esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija je indikovana za lečenje odraslih osoba čiji krvni pritisak nije adekvatno regulisan primenom samo irbesartana ili samo hidrohloriazida (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Irbenida plus, film tablete, uzimaju se jednom dnevno sa ili bez hrane.

Može se preporučiti titriranje doze pojedinačnim aktivnim supstancama (tj. irbesartanom i hidrohlortiazidom).

Kada je klinički opravdano, razmotriti direktan prelaz sa monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- Lek Irbenida plus 150 mg + 12,5 mg se može propisati pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno regulisan samo hidrohlortiazidom ili samo irbesartanom od 150 mg.
- Lek Irbenida plus 300 mg + 12,5 mg se može propisati pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno regulisan irbesartanom od 300 mg ili lekom Irbenida plus 150 mg + 12,5 mg, film tabletama.
- Kombinacija irbesartan + hidrohlortiazid u dozi od 300 mg + 25 mg se može primeniti kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno regulisan lekom Irbenida plus 300 mg + 12,5 mg.

**Na teritoriji Republike Srbije nije dostupan lek Irbenida plus, film tablete, jačine 300 mg + 25 mg.*

Ne preporučuje se primena doze veće od 300 mg irbesartana i 25 mg hidrohlortiazida, jednom dnevno.

Kada je neophodno, lek Irbenida plus se može primeniti zajedno sa još nekim antihipertenzivnim lekom (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Usled prisustva hidrohlortiazida, lek Irbenida plus se ne preporučuje pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min). Kod ovih pacijenata, diuretici Henleove petlje imaju prednost u odnosu na tiazide. Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 mL/min (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Irbenida plus nije indikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Tiazide treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Irbenida plus kod pacijenata starije životne dobi.

Pedijatrijska populacija

Usled nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka, ne preporučuje se primena leka Irbenida plus kod dece i adolescenata.

Način primene

Lek Irbenida plus, film tablete namenjene su za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance, bilo koju od pomoćnih supstanci leka (navedenih u odeljku 6.1) ili na druge derivate sulfonamida (hidrohlortiazid spada u sulfonamide).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Teška renalna insuficijencija (klirens kreatinina < 30 mL/min).
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.
- Teška insuficijencija jetre, bilijarna ciroza i holestaza.
- Istovremena primena leka Irbenida plus sa aliskirenom je kontraindикована kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija < 60 mL/min/1,73 m²)(videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipotenzija, stanja sa smanjenim volumenom

U odsustvu drugih faktora rizika za hipotenziju, lek Irbenida plus retko dovodi do simptomatke hipotenzije kod pacijenata sa hipertenzijom. Simptomatska hipotenzija se može javiti kod pacijenata kod kojih je usled intenzivne diuretske terapije, dijeta sa smanjenim unosom soli, dijareje ili povraćanja došlo do pojave stanja sa smanjenim volumenom i/ili nedostatkom natrijuma. Ova stanja treba korigovati pre terapije lekom Irbenida plus.

Stenoza renalne arterije, renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od pojave teške hipotenzije i oštećenja funkcije bubrega kada se pacijentima sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega daju ACE inhibitori ili antagonisti angiotenzin II receptora. Iako za sada još uvek nije zabeleženo primenom leka Irbenida plus, sličan efekat se može očekivati pri uzimanju antagonista angiotenzin II receptora.

Renalna insuficijencija i transplantacija bubrega

Pri primeni leka Irbenida plus kod pacijenata sa oštećenom funkcije bubrega, preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Nema iskustava vezanih za primenu leka Irbenida plus kod pacijenata kojima je nedavno transplantiran bubrež. Lek Irbenida plus ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega može se javiti azotemija izazvana tiazidnim diureticima. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 mL/min. Ipak, kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 mL/min ali < 60 mL/min), ovu fiksnu kombinaciju treba primenjivati uz oprez.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Zbog toga se dvostruka blokada sistema RAAS kombinovana istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom ipak smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovoditi samo pod nadzorom specijaliste uz često i pažljivo praćenje bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora ne treba primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Hepatična insuficijencija

Tiazide treba primenjivati uz oprez kod pacijenta sa oštećenom funkcijom jetre ili progresivnim hepatičnim oboljenjem, jer male promene u balansu tečnosti i elektrolita mogu precipitirati hepatičnu komu. Nema kliničkog iskustva u uzimanju leka Irbenida plus kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i pri uzimanju drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim aldosteronizmom generalno neće reagovati na antihipertenzivne lekove čiji se mehanizam dejstva zasniva na inhibiciji renin-angiotenzin sistema. Zbog toga se propisivanje leka Irbenida plus kod ovih pacijenata ne preporučuje.

Metabolička i endokrina dejstva

Terapija tiazidima može smanjiti toleranciju glukoze ali i manifestovati latentni dijabetes. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, posebno kod osoba sa dijabetesom. Kod pacijenata na insulinu ili antidijabeticima, razmotriti praćenje nivoa glukoze u krvi, kao i prilagođavanje doze insulina odnosno oralnih hipoglikemika kada je ono indikovano (videti odeljak 4.5).

Porast nivoa holesterola i triglicerida se može javiti usled terapije tiazidima; međutim, pri dozi od 12,5 mg zabeleženi su minimalni efekti ili ih uopšte nije bilo.

Kod nekih pacijenata na terapiji tiazidima može doći do pojave hiperurikemije ili gihta.

Elektrolitni disbalans

Kod svih pacijenata na terapiji diureticima treba sprovesti periodično određivanje elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu izazvati disbalans tečnosti ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremijska alkalozia). Znakovi upozorenja za pojavu disbalansa tečnosti ili elektrolita su suva usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, uznemirenost, bol ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se hipokalemija može javiti pri primeni tiazidnih diuretika, istovremena primena irbesartana može smanjiti hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od pojave hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, intenzivnom diurezom, neadekvatnim unosom elektrolita i kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima ili ACTH. Obrnuto, usled dejstva irbesartana, može se javiti hiperkalemija, posebno u prisustvu renalne insuficijencije i/ili srčane insuficijencije i dijabetesa. Preporučuje se adekvatno praćenje koncentracije kalijuma u serumu kod pacijenata sa faktorima rizika. Diuretici koji štede kalijum, sredstva za nadoknadu kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum, treba primenjivati uz oprez tokom terapije lekom Irbenida plus (videti odeljak 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprečava hiponatremiju izazvanu diureticima. Deficit hlorida je generalno blag i ne zahteva terapiju.

U odsustvu poznatih poremećaja metabolizma kalcijuma, tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcijuma i izazvati intermitentni, blagi porast koncentracije kalcijuma u serumu. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz latentnog hiperparatiroidizma. Uzimanje tiazida treba obustaviti pre izvođenja funkcionalnih testova za paratiroidnu žlezdu.

Tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može dovesti do hipomagnezije.

Litijum

Kombinacija litijuma i leka Irbenida plus se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Anti-doping testovi

Hidrohlorotiazid u leku Irbenida plus može dati pozitivan rezultat pri anti-doping testiranju.

Opšta upozorenja

Kod pacijenata čiji vaskularni tonus i renalna funkcija zavise uglavnom od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (npr. pacijenti sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom ili pacijenti sa postojećim oboljenjem bubrega, uključujući stenozu renalne arterije), terapija ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora koji deluju na ovaj sistem, povezana je sa akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili retko akutnom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.5). Kao i pri primeni drugih antihipertenzivnih lekova, prekomerno sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću, može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosetljivosti na hidrohlorotiazid se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez alergija i bronhijalne astme u anamnezi, ali je veća verovatnoća da će se javiti kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom.

Pri primeni tiazidnih diuretika, zapažena je pojava egzacerbacije ili aktivacije sistemskog lupusa eritematozusa.

Pri primeni tiazidnih diuretika, zapaženi su slučajevi fotosenzitivnih reakcija (videti odeljak 4.8). Ukoliko dođe do pojave fotosenzitivnih reakcija, preporučuje se prekid terapije. Ako se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih delova od sunčeve svetlosti ili veštačkog UVA zračenja.

Trudnoća

Terapiju antagonistima angiotenzin II receptora ne treba započinjati u trudnoći. Ukoliko se kontinuirana primena inhibitora angiotenzin II receptora ne smatra esencijalnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba usmeriti na antihipertenzivne lekove koji imaju potvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti terapiju drugim antihipertenzivnim lekovima sa potvrđenim bezbednosnim profilom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Horoidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog ugla

Sulfonamidi i njihovi derivati su lekovi koji mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do horoidalne efuzije sa defektima u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Iako je hidrohlortiazid po svojoj strukturi sulfonamid, do sada su registrovani samo izolovani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida ili bol u predelu oka i tipično se javljaju tokom nekoliko sati ili nedelja od započinjanja uzimanja leka. Nelečen akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do ireverzibilnog gubitka vida. Primarna terapija se zasniva na prekidu primene leka što je pre moguće; a takođe, treba razmotriti hitnu konzervativnu ili hiruršku terapiju ukoliko intraokularni pritisak nije pod kontrolom. Faktori rizika za nastanak akutnog glaukoma zatvorenog ugla uključuju prethodne alergijske reakcije na sulfonamide ili penicilin (videti odeljak 4.8).

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlortiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlortiazida može biti potencijalni mehanizam nastanka NMSC-a.

Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati redovno proveravanje stanja kože u cilju pravovremene detekcije i prijave sumnjivih lezija na koži, koje zahtevaju hitan pregled, uz potencijalni patohistološki pregled promene. U cilju smanjenja rizika od kancera kože, pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima, a u slučaju izloženosti, o korišćenju odgovarajuće zaštite. Takođe, razmotriti primenu hidrohlortiazida kod pacijenata koji u istoriji bolesti imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidrohlortiazida prijavljeni su vrlo retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS).

Plućni edem se obično razvija unutar nekoliko minuta do sati nakon uzimanja hidrohlortiazida; na početku, simptomi uključuju dispneju, groznicu-povišenu telesnu temperaturu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, primenu hidrohlortiazida treba obustaviti i dati odgovarajuću terapiju.

Hidrohlortiazid se ne sme davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon uzimanja hidrohlortiazida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Irbenida plus sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Drugi antihipertenzivni lekovi

Antihipertenzivno dejstvo leka Irbenida plus može biti pojačano istovremenom primenom drugih antihipertenzivnih lekova. Irbesartan i hidrohlortiazid (u dozama do 300 mg irbesartana i 25 mg hidrohlortiazida) su bezbedno primenjivani sa drugim antihipertenzivnim lekovima, uključujući blokatore kalcijumskih kanala i beta-adrenergičke blokatore. Prethodna terapija visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije pri započinjanju terapije irbesartanom sa ili bez tiazidnih diuretika, ukoliko se nedostatak volumena prethodno ne koriguje (videti odeljak 4.4).

Aliskiren ili ACE inhibitori

Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kroz kombinovanu primenu ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena udružena sa povećanom učestalošću pojave neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno oštećenje funkcije bubrega) u odnosu na primenu pojedinačnog leka koji blokira renin-angiotenzin-aldosteron sistem - RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Litijum

Pri istovremenoj primeni litijuma i ACE inhibitora zapaženo je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti. Do sada su veoma retko zabeleženi slični efekti koji se odnose na istovremenu primenu litijuma i irbesartana. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ako se primena ove kombinacije smatra neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija litijuma u serumu.

Preparati koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu

Efekat hidrohloriazida na smanjenje kalijuma u serumu je oslabljen dejstvom irbesartana koji štedi kalijum. Međutim, očekuje se da efekat hidrohloriazida na serumski kalijum bude pojačan istovremenom primenom sa lekovima koji dovode do gubitka kalijuma i hipokalemije (npr. kaliuretički diuretici, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrijum). Obrnuto, na osnovu iskustva sa primenom lekova koji smanjuju aktivnost renin-angiotenzin sistema, istovremena primena diuretika koji štede kalijum, preparata za nadoknadu kalijuma, zamena za so koje sadrže kalijum ili drugih preparata koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin natrijum), može dovesti do porasta kalijuma u serumu. Preporučuje se adekvatno praćenje koncentracije kalijuma u serumu kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

Preparati na koje utiču poremećaji koncentracije kalijuma u serumu

Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu kada se lek Irbenida plus primenjuje istovremeno sa preparatima na koje utiču promene koncentracije kalijuma u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Pri istovremenoj primeni antagonista angiotenzin II receptora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (tj. selektivnih COX-2 inhibitora, acetilsalicilne kiseline (> 3 g/dan) može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva.

Kao i pri primeni ACE inhibitora, istovremena primena antagonista angiotenzin II receptora i NSAIL može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguću akutnu renalnu insuficijenciju i porast koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već postojećom smanjenom bubrežnom funkcijom. Zato se ova kombinacija treba primenjivati uz oprez, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati uz praćenje renalne funkcije nakon započinjanja istovremene terapije, i periodično nakon toga.

Repaglinid

Irbesartan ima potencijal da inhibira OATP1B1. U jednoj kliničkoj studiji zapaženo je da administracija irbesartana 1 sat pre repaglinida (koji je supstrat za OATP1B1) utiče na farmakokinetiku repaglinida i dovodi do povećanja vrednosti C_{max} od 1.8 puta i PIK-a od 1.3 puta. U drugoj studiji nisu zapažene bitne farmakokinetičke interakcije pri istovremenoj administraciji ova dva leka. Zbog ovoga, može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetesnog leka, kao što je repaglinid (videti odeljak 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana

U kliničkim studijama, hidrohloriazid nije imao uticaja na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metaboliše putem CYP2C9, a u manjem stepenu glukuronidacijom. Nisu zapažene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni irbesartana i varfarina, koji se takođe metaboliše putem CYP2C9. Dejstva induktora CYP2C9, kao što je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartana nisu procenjena. Farmakokinetika digoksina se ne menja pri istovremenoj primeni sa irbesartanom.

Dodatne informacije o interakcijama hidrohloriazida

Pri istovremenoj primeni sa sledećim preparatima može doći do pojave interakcija:

Alkohol: može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

Antidijabetici (oralni preparati i insulin): može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika (videti odeljak 4.4).

Holestiramin i holestipol: smanjena resorpcija hidrohlortiazida u prisustvu anjonskih smola. Zbog toga lek Irbenida plus treba uzeti najmanje jedan sat pre ili četiri sata posle primene ovih lekova.

Kortikosteroidi, ACTH: može doći do poremećaja elektrolita, posebno hipokalemije.

Glikozidi digitalisa: hipokalemija ili hipomagnezemija izazvana tiazidima pogoduju pojavi aritmija indukovanih digitalisom (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi: kod nekih pacijenata, primena NSAIL može dovesti do smanjenja diuretskog, natriuretskog i antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika.

Presorni amini (npr. noradrenalin): dejstvo presornih amina može biti smanjeno, ali nedovoljno da bi se isključila njihova primena.

Nedepolarizujući miorelaksanti (npr. tubokurarin): dejstvo nedepolarizujućih miorelaksanata može biti potencirano hidrohlortiazidom.

Lekovi protiv gihta: može biti potrebno prilagođavanje doze lekova protiv gihta, s obzirom na to da hidrohlortiazidi mogu povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istovremena primena sa tiazidnim diureticima može povećati mogućnost pojave reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Soli kalcijuma: tiazidni diuretici mogu povećati koncentraciju kalcijuma u serumu usled smanjenog izlučivanja. Ako je neophodna primena suplemenata kalcijuma ili lekova koji štede kalcijum (npr. terapija vitaminom D), potrebno je pratiti koncentraciju kalcijuma u serumu i shodno tome prilagođavati doziranje kalcijuma.

Karbamazepin: istovremena primena karbamazepina i hidrohlortiazida je udružena sa rizikom od nastanka simptomatske hiponatremije. Tokom istovremene primene treba pratiti koncentracije elektrolita. Ukoliko je moguće, treba primenjivati diuretik druge farmakološke grupe.

Druge interakcije: hiperglikemičko dejstvo beta-blokatora i diazoksida može biti pojačano primenom tiazida. Antiholinergički agensi (npr. atropin, biperiden) mogu smanjiti gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, a samim tim i posledično povećati bioraspoloživost tiazidnih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od pojave neželjenih efekata usled primene amantadina. Tiazidi mogu smanjiti renalnu ekskreciju citotoksičnih lekova (npr. ciklofosfamida, metotreksata) i potencirati njihova mijelosupresivna dejstva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti angiotenzin II receptora

Upotreba antagonista angiotenzin II receptora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena antagonista angiotenzin II receptora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće (videti 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi koji su u vezi sa rizikom od pojave teratogenih efekata nakon izlaganja ACE inhibitorima u prvom trimestru trudnoće, nisu konačni; ipak, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom na to da ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku od primene antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA), moguće je postojanje sličnog rizika i za ovu grupu lekova. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba usmeriti na drugu antihipertenzivnu terapiju sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći, osim ukoliko se kontinuirana primena antagonista angiotenzin II receptora ne smatra esencijalnom. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuću alternativnu terapiju.

Primena antagonista angiotenzin II receptora u drugom i trećem trimestru dovodi do humane fetotoksičnosti (smanjena renalna funkcija, oligohidramnion, kasna osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksikosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ako su antagonisti angiotenzin II receptora primenjeni u drugom trimestru trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lobanje.

Novorođenčad majki koje su bile na terapiji antagonistima angiotenzin II receptora, treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (takođe videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid

Postoji ograničeno iskustvo sa hidrohlortiazidom tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Nema podataka iz studija na životinjama. Hidrohlortiazid prolazi placentalnu barijeru. Na osnovu mehanizma dejstva hidrohlortiazida njegova primena tokom drugog i trećeg tromesečja može smanjiti feto-placentalnu perfuziju i izazvati fetalne i neonatalne efekte kao što su ikterus, poremećaj elektrolitne ravnoteže i trombocitopenija.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati za lečenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez povoljnog terapijskog efekta na tok bolesti.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u terapiji esencijalne hipertenzije kod trudnica izuzev u retkim slučajevima kada se ne može primeniti druga terapija.

S obzirom na to da lek Irbenida plus sadrži hidrohlortiazid, ne preporučuje se njegova primena tokom prvog trimestra trudnoće. Prelazak na drugu, odgovarajuću, alternativnu terapiju treba obaviti pre planirane trudnoće.

Dojenje

Antagonisti angiotenzin II receptora

S obzirom na to da nema dovoljno raspoloživih podataka o primeni leka Irbenida plus tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primena, već se savetuje prelazak na antihipertenzivne lekove čiji je bezbednosni profil tokom dojenja potvrđen, posebno ako se radi o novorođenčetu ili prevremeno rođenom detetu.

Nije poznato da li se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi.

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci koji se odnose na ženke pacova su pokazali da postoji ekskrecija irbesartana ili njegovih metabolita putem mleka (za detalje videti odeljak 5.3).

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid se izlučuje putem mleka u malim količinama. U visokim dozama, tiazidni diuretici izazivaju intenzivnu diurezu i time mogu inhibirati stvaranje mleka. Primena leka Irbenida plus tokom dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se lek ipak primenjuje u ovom periodu treba primenjivati što je moguće manje doze.

Plodnost

Irbesartan nije imao efekta na plodnost tretiranih ženki pacova i njihovo potomstvo sve do primene doza koji indukuju prve znakove toksičnosti kod roditelja (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu svojih farmakodinamskih karakteristika, mala je verovatnoća da će lek Irbenida plus uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama, tokom lečenja treba uzeti u obzir da se mogu javiti vrtoglavica ili malaksalost.

4.8. Neželjena dejstva

Kombinacija irbesartana i hidrohlortiazida

Od 898 pacijenata sa hipertenzijom koji su uzimali različite doze irbesartana/hidrohlortiazida (od 37,5 mg+6,25 mg do 300 mg+25 mg) u placebo kontrolisanim studijama, kod 29,5% pacijenata su ispoljena neželjena dejstva. Najčešće se javljaju vrtoglavica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Takođe, često su zabeleženi povećana koncentracija: azota (2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%) u krvi.

U tabeli 1 su prikazana neželjena dejstva na osnovu spontanog prijavljivanja i placebo kontrolisanih studija.

Neželjena dejstva rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja mogu biti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i veoma retka ($< 1/10\,000$), uključujući i izolovane slučajeve. U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije u placebo kontrolisanim studijama i spontano prijavljivanje		
<i>Ispitivanja</i>	Često	Povećanje koncentracije azota, kreatinina i kreatin kinaze u krvi
	Povremeno	Smanjenje koncentracije kalijuma i natrijuma u serumu
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Povremeno	Sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	Vrtoglavica
	Povremeno	Ortostatska vrtoglavica
	Nepoznato	Glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Nepoznato	Tinitus
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Nepoznato	Kašalj
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	Mučnina/povraćanje
	Povremeno	Dijareja
	Nepoznato	Dispepsija, disgeuzija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Često	Poremećaj mokrenja
	Nepoznato	Oštećenje funkcije bubrega uključujući izolovane slučajeve bubrežne insuficijencije kod pacijenata sa potencijalnim rizikom (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Povremeno	Otok ekstremiteta
	Nepoznato	Artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznato	Hiperkalemija
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Povremeno	Naleti crvenila
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Često	Umor
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nepoznato	Reakcije preosetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povremeno	Žutica
	Nepoznato	Hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Povremeno	Seksualna disfunkcija, promene libida

Dodatne informacije o individualnim komponentama leka: pored navedenih neželjenih reakcija koje se odnose na kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid, kao neželjene reakcije na lek Irbenida plus mogu se javiti i neželjene reakcije na individualne komponente leka. U tabelama 2 i 3 navode se neželjene reakcije na individualne komponente leka Irbenida plus.

Tabela 2: Neželjene reakcije prijavljene primenom samo irbesartana		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nepoznato	Anemija, trombocitopenija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Povremeno	Bol u grudima
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nepoznato	Anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznato	Hipoglikemija
Tabela 3: Neželjene reakcije prijavljene primenom samo hidrohlortiazida		
<i>Ispitivanja</i>	Nepoznato	Disbalans elektrolita (uključujući hipokalemiju i hiponatremiju, videti 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija, povećani nivoi holesterola i triglicerida
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Nepoznato	Aritmije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nepoznato	Aplastična anemija, depresija kostne srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Nepoznato	Vertigo, parestezije, ošamućenost, uznemirenost
<i>Poremećaji oka</i>	Nepoznato	Prolazno zamućenje vida, ksantopsija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog ugla, horoidalna efuzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Veoma retko	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS)(videti odeljak 4.4)
	Nepoznato	Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Nepoznato	Pankreatitis, anoreksija, dijareja, konstipacija, gastrična iritacija, sialoadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Nepoznato	Intersticijalni nefritis, renalna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nepoznato	Anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične lupusu eritematozusu, reaktivacija kožnog lupusa

		eritematozusa, reakcije fotosenzitivnosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Nepoznato	Malaksalost, spazam mišića
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nepoznato	Posturalna hipotenzija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Nepoznato	Groznica – povišena telesna temperatura
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Nepoznato	Žutica (intrahepatička holestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	Depresija, poremećaji spavanja
<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznato	Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Dozno-zavisna neželjena dejstva hidrohlortiazida (posebno poremećaji elektrolita) se mogu povećati pri titraciji hidrohlortiazida.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije koje se odnose na predoziranje lekom Irbenida plus. Pacijente treba pažljivo pratiti, a terapija treba da bude simptomatska i suportivna. Mere koje se preduzimaju zavise od vremena koje je prošlo od unosa leka i težine simptoma. Preporučuje se indukcija povraćanja i/ili gastrična lavaža. Aktivni ugalj može takođe biti koristan u terapiji predoziranja. Često treba proveravati koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu. Ukoliko dođe do pojave hipotenzije, pacijenta treba staviti u položaj supinacije i brzo nadoknaditi tečnost i so.

Očekuje se da su najčešće manifestacije predoziranja irbesartanom hipotenzija i tahikardija; takođe se može javiti i bradikardija.

Predoziiranje hidrohlortiazidom je povezano sa nedostatkom elektrolita (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidratacijom usled prekomerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može dovesti do mišićnih spazama ili/ili naglasiti aritmije usled istovremene upotrebe glikozida digitalisa ili izvesnih antiaritmika.

Irbesartan se ne može ukloniti hemodijalizom. Nije utvrđen stepen do koga se hidrohlortiazid može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Agensi aktivnog renin angiotenzin sistema, antagonisti angiotenzin II receptora, kombinacija

ATC šifra: C09DA04

Mehanizam dejstva

Lek Irbenida plus je kombinacija antagoniste angiotenzin II receptora, irbesartana, i tiazidnog diuretika hidrohlortiazida. Kombinacija ove dve aktivne supstance ima aditivni efekat i snižava krvni pritisak u većoj meri nego svaka aktivna supstanca pojedinačno.

Irbesartan je snažan, oralno aktivni, selektivni antagonista angiotenzin II receptora (AT₁ podtip). Očekuje se da blokira sva dejstva angiotenzina II posredovana AT₁ receptorima, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam na angiotenzin II (AT₁) receptorima dovodi do povećanja koncentracije renina i angiotenzina II u plazmi i do pada koncentracije aldosterona u plazmi. Na koncentraciju kalijuma u serumu ne utiče primena irbesartana u preporučenim dozama kod pacijenata kod kojih ne postoji rizik od pojave elektrolitnog disbalansa (videti odeljke 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji omogućava nastanak angiotenzina II i takođe razgrađuje bradikinin u inaktivne metabolite. Irbesartan ne zahteva metaboličku aktivaciju da bi ispoljio aktivnost.

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi utiču na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, direktno povećavajući ekskreciju natrijuma i hlorida u približno jednakim količinama. Diuretsko dejstvo hidrohlortiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona, sa posledničnim porastom gubitka kalijuma i bikarbonata urinom i sniženjem koncentracije kalijuma u serumu. Verovatno blokadom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, istovremena primena irbesartana smanjuje gubitak kalijuma usled primene ovih diuretika. Pri primeni hidrohlortiazida, diureza počinje nakon 2 sata, a maksimalni efekat nastaje nakon 4 sata, dok dejstvo približno traje 6-12 sati.

Kombinacija hidrohlortiazida i irbesartana dovodi do dozno-zavisnog aditivnog smanjenja krvnog pritiska, u njihovom terapijskom opsegu doza. Dodatkom 12,5 mg hidrohlortiazida irbesartanu od 300 mg jednom dnevno kod pacijenata kod kojih adekvatna kontrola krvnog pritiska nije postignuta primenom samo 300 mg irbesartana, dovela je do daljih u poređenju sa placebo, smanjenja dijastolnog krvnog pritiska (24 sata posle primene) od 6,1 mmHg. Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlortiazida dovela je do ukupnog, za placebo korigovanog, sistolnog/dijastolnog smanjenja do 13,6/11,5 mmHg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 pacijenta) ukazuju da pacijenti kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola primenom kombinacije 300 mg/12,5 mg, mogu odgovoriti na dozu 300 mg/25 mg. Kod ovih pacijenata zapažen je izražen pad sistolnog krvnog pritiska od 13,3 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska od 8,3 mmHg.

Primena 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlortiazida jednom dnevno kod pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom dovela je do prosečnog (prilagođenog za placebo) sniženja sistolnog pritiska za 12,9 mmHg, a dijastolnog za 6,9 mmHg, u toku 24 sata. Maksimalni efekti su nastali nakon 3 do 6 sati. Procenjeno je, na osnovu ambulantnog praćenja krvnog pritiska, da je kombinacija 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlortiazida jednom dnevno, dovela do konzistentnog sniženja krvnog pritiska tokom 24 časa, sa prosečnim 24-časovnim, za placebo korigovanim, sistolnim sniženjem od 15,8 mmHg i dijastolnim od 10,0 mmHg. Ambulantnim praćenjem krvnog pritiska *trough-to-peak*, efekti kombinacije 150 mg/12,5 mg su bili 100%. *Trough-to-peak* efekti mereni manžetnom tokom kontrolnih poseta bili su 68% sa dozom 150 mg/12,5 mg i 76% sa dozom 300 mg/12,5 mg. U toku 24-satnog trajanja dejstva nije došlo do prekomernog sniženja krvog pritiska pri

maksimalnim koncentracijama u plazmi, već je dejstvo na sniženje krvnog pritiska bezbedno i efikasno pri primeni leka jednom dnevno.

Kod pacijenata kod kojih adekvatna kontrola krvnog pritiska nije postignuta primenom samo 25 mg hidrohloriazida, dodatak irbesartana doveo je do dodatnog, za placebo korigovanog, prosečnog sniženja sistolnog pritiska od 11,1 mmHg, a dijastolnog od 7,2 mmHg.

Dejstvo na sniženje krvnog pritiska irbesartana u kombinaciji sa hidrohloriazidom je očigledno nakon prve doze i prisutno u toku 1-2 nedelje, sa maksimalnim efektom nakon 6-8 nedelja. U dugoročnim studijama praćenja, efekat irbesartana/hidrohloriazida je zadržan više od godinu dana. Iako nije posebno izučavan tokom primene irbesartana/hidrohloriazida, efekat rebound-hipertenzije nije uočen pri pojedinačnoj primeni irbesartana i hidrohloriazida.

Efekat kombinacije irbesartana i hidrohloriazida na morbiditet i mortalitet nije izučavan. Epidemiološke studije su pokazale da dugoročna terapija hidrohloriazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Nema razlike u odgovoru na terapiju irbesartanom/hidrohloriazidom u odnosu na godine ili pol. Kao što je slučaj i sa drugim lekovima koji utiču na sistem renin-angiotenzin, hipertenzivni pacijenti crne rase pokazuju znatno manji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan primenjuje istovremeno sa malom dozom hidrohloriazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor kod pacijenata crne rase, približava se onom kod pacijenata drugih rasa.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost kombinacije irbesartan/hidrohloriazid kao inicijalne terapije teške hipertenzije (definisane kao dijastolni krvni pritisak u sedećem položaju ≥ 110 mmHg) su procenjene u ogranku multicentrične, randomizirane, dvostruko-slepe, aktivno-kontrolisane studije u trajanju od 8 nedelja. Ukupno 697 pacijenata je randomizirano u odnosu 2:1 na irbesartan/hidrohloriazid 150 mg/12,5 mg ili na irbesartan 150 mg, a zatim je vršena sistematska forsirana titracija (pre procenjivanja odgovora na nižu dozu) nakon nedelju dana na irbesartan/hidrohloriazid 300 mg/25 mg ili irbesartan 300 mg.

U studiji je učestvovalo 58% muškaraca. Prosek godina pacijenata je bio 52,5, 13% je imalo ≥ 65 godina, a samo 2% je imalo ≥ 75 godina. 12% pacijenata su bili dijabetičari, 34% sa hiperlipidemijom i najčešće kardiovaskularno oboljenje je bila stabilna angina pectoris kod 3,5% pacijenata.

Primarni cilj ove studije je bio poređenje proporcije pacijenata čiji je dijastolni pritisak u sedećem položaju bio kontrolisan (dijastolni pritisak u sedećem položaju < 90 mmHg) u petoj nedelji terapije. 47,2% pacijenata na kombinaciji irbesartan/hidrohloriazid imalo je vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju < 90 mmHg u poređenju sa 33,2% pacijenata na irbesartanu ($p=0,0005$). Pre početka terapije, prosečan krvni pritisak je bio približno 172/113 mmHg u svakoj grupi, a sniženje nakon 5 nedelja u grupi na kombinaciji irbesartan/hidrohloriazid je iznosilo 30,8 mmHg za sistolni krvni pritisak u sedećem položaju i 24,0 mmHg za dijastolni pritisak u sedećem položaju, dok je u grupi samo na irbesartanu iznosilo 21,1 mmHg za sistolni krvni pritisak u sedećem položaju i 19,3 mmHg za dijastolni krvni pritisak u sedećem položaju ($p<0,0001$).

Vrsta i incidenca neželjenih dejstava kod pacijenata na kombinaciji irbesartan/hidrohloriazid su bili slični profilu neželjenih reakcija za pacijente na monoterapiji. Tokom 8-nedeljnog trajanja terapije nisu zabeleženi slučajevi sinkope u bilo kojoj od grupa. U grupi na kombinaciji irbesartan/hidrohloriazid zabeleženo je 0,6% pacijenata sa hipotenzijom i 2,8% pacijenata sa vrtoglavicom, a u grupi na monoterapiji 0% pacijenata sa hipotenzijom i 3,1% pacijenata sa vrtoglavicom, kao neželjenim efektima.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Dve velike randomizovane, kontrolisane studije ONTARGET (engl. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) and VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) su ispitivala primenu kombinacije ACE inhibitora i antagoniste angiotenzin II

receptora. ONTARGET je bila studija sprovedena na pacijentima sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi ili dijabetes melitusom tip 2 i dokazom o oštećenju ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan koristan efekat na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je registrovan povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u odnosu na monoterapiju. Imajući u vidu slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora.

ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora prema tome, ne treba primanjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bila studija dizajnirana da testira korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji koja se sastoji u primeni ACE inhibitora ili antagoniste angiotenzin II receptora kod pacijenata sa tip 2 dijabetes melitusom i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrt od kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili numerički frekventniji u grupi na aliskirenu nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su bili češće prijavljeni u grupi na aliskirenu u odnosu na placebo grupu.

Nemelanomski kancer kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog kancera kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohloriazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohloriazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63 067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohloriazida ($\sim 25\,000$ mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Istovremena primena hidrohloriazida i irbesartana nema uticaja na farmakokinetiku svakog od njih ponaosob.

Resorpcija

Irbesartan i hidrohloriazid su oralno aktivni agensi i ne zahtevaju biotransformaciju za svoje dejstvo. Nakon oralne primene kombinacije irbesartan/hidrohloriazid, apsolutna oralna bioraspoloživost je 60-80% za irbesartan i 50-80% za hidrohloriazid. Hrana ne utiče na bioraspoloživost kombinacije irbesartan/hidrohloriazid. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 1,5-2 sata od oralne primene za irbesartan i 1-2,5 sata za hidrohloriazid.

Distribucija

Vezivanje irbesartana za proteine plazme je približno 96%, sa neznatnim vezivanjem za celularne komponente krvi. Volumen distribucije irbesartana je 53-93 litara. Vezivanje hidrohloriazida za proteine plazme je 68%, a volumen distribucije je 0,83-1,14 L/kg.

Linearnost/Nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu i dozno proporcionalnu farmakokinetiku u rasponu doza od 10 do 600 mg. Kod doza većih od 600 mg, zapažen je manje proporcionalan porast oralne apsorpcije; mehanizam je nejasan. Ukupni telesni i renalni klirens je 157-176 mL/min za irbesartan i 3,0-3,5 mL/min za hidrohloriazid. Terminalno poluvreme eliminacije irbesartana je 11-15 sati. Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu u toku 3 dana od početka jednodnevnog režima doziranja. Zapažena je ograničena akumulacija irbesartana ($<20\%$) u plazmi nakon ponovljenog jednodnevnog doziranja. U studiji su nešto veće koncentracije irbesartana zapažene kod hipertenzivnih pacijenata ženske populacije. Ipak nije bilo razlike u poluvremenu eliminacije i

akumulaciji irbesartana. Nije potrebno prilagođavanje doze kod ženskih pacijenata. PIK i C_{max} irbesartana su takođe nešto veće kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) nego kod mladih (18-40 godina). Ipak, terminalno poluvreme eliminacije nije značajno promenjeno. Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata. Prosečno poluvreme eliminacije hidrohlortiazida je od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon oralne ili intravenske primene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulišuće radioaktivnosti u plazmi potiče od nepromenjenog irbesartana. Irbesartan se metaboliše u jetri u glukuronid putem konjugacije i oksidacije. Glavni cirkulišući metabolit je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* studije ukazuju da se irbesartan primarno oksidiše putem citohroma P450, enzima CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima neznatan efekat.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti se eliminišu žučnim i renalnim putem. Nakon oralne ili intravenske primene ^{14}C irbesartana, oko 20% radioaktivnosti se otkriva u urinu, a ostatak u fecesu. Manje od 2% date doze se izlučuje u urinu kao nepromenjeni irbesartan. Hidrohlortiazid se ne metaboliše, ali se brzo eliminiše putem bubrega. Bar 61% od oralne doze se eliminiše nepromenjeno u toku 24 sata. Hidrohlortiazid prolazi placentalnu, ali ne krvno-moždanu barijeru, i izlučuje se u mleko.

Renalna insuficijencija

Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom ili kod pacijenata na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu značajno promenjeni. Irbesartan se ne može ukloniti hemodijalizom. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 20 mL/min, poluvreme eliminacije hidrohlortiazida se povećava do 21 sat.

Hepatična insuficijencija

Kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom jetre, farmakokinetički parametri irbesartana nisu značajno izmenjeni. Nisu vršena ispitivanja na pacijentima sa teškom insuficijencijom jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Irbesartan/hidrohlortiazid

Potencijalna toksičnost kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid nakon oralne primene je ispitivana kod pacova i makaki majmuna u studijama koje su trajale do 6 meseci. Nisu zapaženi toksikološki nalazi koji su od značaja u humanoj primeni.

Sledeće promene, zapažene na pacovima i makaki majmunima koji su primali kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid u dozama od 10/10 mg/kg/dan ili 90/90 mg/kg/dan, takođe su zabeležene pri pojedinačnoj primeni jednog od ova dva leka i/ili su bili posledica pada krvnog pritiska (nisu zapažene značajne toksikološke interakcije):

- promene na bubrezima koje se karakterišu blagim porastom koncentracije uree i kreatinina u serumu i hiperplazijom/hipertrofijom jukstaglomerularnog aparata, koje su direktna posledica interakcije irbesartana sa renin-angiotenzin sistemom
- blagi pad u parametrima eritrocita (eritrociti, hemoglobin, hematokrit)
- diskoloracija želuca, ulceracije i fokalne nekroze gastrične mukoze su zapažene kod nekoliko pacova u studiji o toksičnosti u trajanju od 6 meseci pri primeni irbesartana 90 mg/kg/dan, hidrohlortiazida 90 mg/kg/dan i irbesartana/hidrohlortiazida 10/10 mg/kg/dan. Ove lezije nisu zapažene kod makaki majmuna.
- pad koncentracije kalijuma u plazmi usled dejstva hidrohlortiazida, koji je delimično preveniran istovremenom primenom sa irbesartanom.

Većina gore navedenih efekata su posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokada inhibicije oslobađanja renina indukovana angiotenzinom II, uz stimulaciju ćelija koje proizvode renin) i takođe nastaju i pri primeni ACE inhibitora. Izgleda da ova aktivnost nema značaja za primenu terapijskih doza kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid kod ljudi.

Na pacovima koji su primali irbesartan/hidrohlortiazid u dozama koje prouzrokuju maternalnu toksičnost (toksičnost kod roditelja), nisu zapaženi teratogeni efekti. Efekti kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid na fertilitet nisu procenjivani u studijama na životinjama, s obzirom da nema dokaza o neželjenom dejstvu na fertilitet kod životinja ili ljudi pri primeni samo irbesartana ili samo hidrohlortiazida. Međutim, postoji studija na životinjama sa drugim antagonistom angiotenzin II receptora datog samostalno, koji je ispoljio svoje teratogeno dejstvo. Isto dejstvo je zapaženo i pri primeni manjih doza ovog antagoniste angiotenzin II receptora u kombinaciji sa hidrohlortiazidom.

Nema dokaza o mutagenosti ili klastogenosti pri primeni kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid. U studijama na životinjama nije procenjivan kancerogeni potencijal kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid.

Irbesartan

Pri primeni klinički relevantnih doza, nije zapažena abnormalna sistemska ili toksičnost ciljnih organa. U prekliničkim studijama o bezbednosti, visoke doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan kod pacova i ≥ 100 mg/kg/dan kod makaki majmuna) izazvale su redukciju parametara eritrocita (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit). Pri veoma visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) na pacovima i makaki majmunima, irbesartan je indukovao pojavu degenerativnih promena u bubrezima (kao što su intersticijalni nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli, povećane koncentracije uree i kreatinina u plazmi) i smatraju se posledicom hipotenzivnog dejstva leka, što dovodi do smanjene renalne perfuzije. Tako je irbesartan indukovao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih ćelija (na pacovima ≥ 90 mg/kg/dan, na makaki majmunima ≥ 10 mg/kg/dan). Sve ove promene se smatraju posledicom farmakološkog dejstva irbesartana. Pri primeni terapijskih doza irbesartana kod ljudi, izgleda da hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerularnih ćelija, nema značaja.

Nema dokaza o mutagenosti, klastogenosti i karcinogenosti.

U studijama na mužjacima i ženka pacova nije bilo uticaja na plodnost i reproduktivnu sposobnost, čak i pri primeni oralnih doza irbesartana koje izazivaju određeni stepen parentalne toksičnosti (od 50 do 650 mg/kg/dan), uključujući mortalitet pri najvećoj dozi. Nije bilo značajnog efekta na broj žutih tela, implantata ili živih fetusa. Irbesartan nije uticao na preživljavanje, razvoj ili reproduktivnu sposobnost potomstva. Studije na životinjama su pokazale da je radioobeleženi irbesartan detektovan kod fetusa pacova i kunića. Irbesartan se izlučuje putem mleka ženki pacova.

Studije na životinjama sa irbesartanom pokazale su prolazne toksične efekte (povećana kavitacija renalne karlice, hidroureter ili potkožni edemi) kod fetusa pacova, koji se povlače nakon rođenja. Kod kunića je zapažen abortus ili rana resorpcija fetusa pri dozama koje uzrokuju značajnu maternalnu toksičnost, uključujući smrt. Nisu zapaženi teratogeni efekti kod pacova ili zečeva.

Hidrohlortiazid

Iako su dvosmisleni dokazi o genotoksičnim i karcinogenim efektima nađeni u nekim eksperimentalnim modelima, široko iskustvo u primeni hidrohlortiazida kod ljudi, nije pokazalo povezanost između njegove primene i povećane pojave neoplazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Irbenida plus, 150 mg+12,5 mg, film tablete

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni preželatinizovan;
kopovidon;
kroskarmeloza-natrijum;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete - Opadry pink (03F34153):

hipromeloza 6 cP;
titan-dioksid (E171);
talk;
makrogol 8000;
gvožđe(III)-oksid žuti (E172);
gvožđe(III)-oksid crveni (E172);
gvožđe(III)-oksid crni (E172).

Irbenida plus, 300 mg+12,5 mg, film tablete

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni prežlatinizovan;
kopovidon;
kroskarmeloza-natrijum;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete - Opadry pink (03F34153):

hipromeloza 6 cP;
titan-dioksid (E171);
talk;
makrogol 8000;
gvožđe(III)-oksid žuti (E172);
gvožđe(III)-oksid crveni (E172);
gvožđe(III)-oksid crni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Irbenida plus, 150 mg+12,5 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister sa po 10 film tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Irbenida plus, 300 mg+12,5 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister sa po 10 film tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Irbenida plus, 150 mg+12,5 mg, film tablete: 515-01-01582-21-001

Irbenida plus, 300 mg+12,5 mg, film tablete: 515-01-01583-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Irbenida plus, 150 mg+12,5 mg, film tablete: 27.06.2011.

Irbenida plus, 300 mg+12,5 mg, film tablete: 27.06.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Irbenida plus, 150 mg+12,5 mg, film tablete: 18.04.2022.

Irbenida plus, 300 mg+12,5 mg, film tablete: 18.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2022.