

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110070/71
Разрешение №	63384-5 23-08-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирпрезид 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Irpreside 150 mg/12,5 mg film-coated tablets

Ирпрезид 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Irpreside 300 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ирпрезид 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки:

Розова, двойноизпъкнала, елипсовидна, с размери 6,5 x 12,7 mm, филмирана таблетка, с надпис „Н” от едната страна и „Г” от другата.

Ирпрезид 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки:

Розова, двойноизпъкнала, елипсовидна, с размери 8,2 x 16,0 mm, филмирана таблетка с надпис “Н” от едната страна и “Г” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинацията с фиксирана доза е показана за лечение при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се регулира достатъчно добре от ирбесартан или хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Ирпрезид може да се приема веднъж дневно, независимо от приема на храна.

Може да се препоръча титриране на дозата на отделните компоненти (т.е. ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация:

- Ирпрезид 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се регулира задоволително с хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg самостоятелно.



- Ирпрезид 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти с недостатъчен клиничен отговор към ирбесартан 300 mg или към Ирпрезид 150 mg/12,5 mg;

Не се препоръчват дневни дози, по-високи от 300 mg ирбесартан /25 mg хидрохлоротиазид. При необходимост, Ирпрезид може да се прилага заедно с други антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Ирпрезид не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$). При тази популация, бримковите диуретици са за предпочитане пред тиазидните. При пациенти с бъбречно увреждане, чийто бъбречен креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$, не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Ирпрезид не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тиазиди трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция. При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата на Ирпрезид (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата на Ирпрезид при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Ирпрезид не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

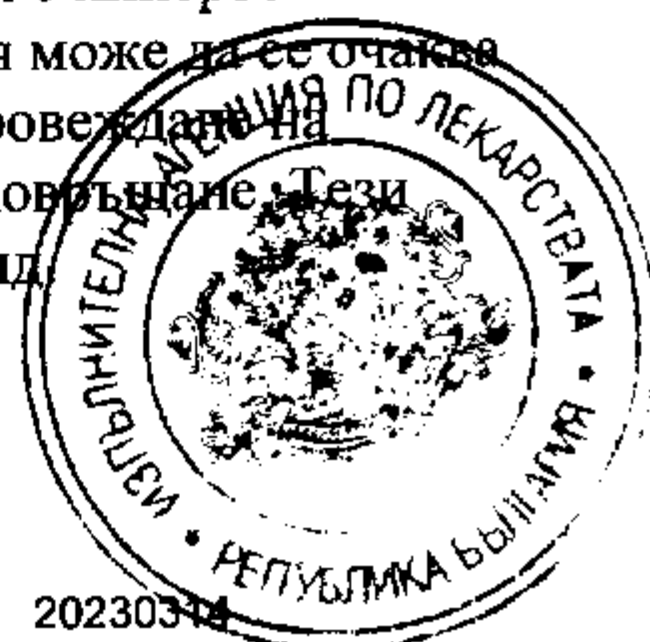
4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от помощните вещества изброени в точка 6.1 или към други сулфонамидни производни (хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно)
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Рефрактерна хипокалемия, хиперкалциемия
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременната употреба на Ирпрезид с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Хипотония – Пациенти с хиповолемия:

Ирбесартан/НСТ рядко предизвиква симптоматична хипотония при пациенти с хипертония без други рискови фактори за развитие на хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква да настъпи при пациенти с хиповолемия и/или дефицит на натрий, поради провеждане на интензивно лечение с диуретици, бедна на готварска сол диета, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат овладяни преди започване на лечението с Ирпрезид.



Стеноза на бъбречната артерия – Реноваскуларна хипертония:

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, съществува повишен риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или с ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки че това не е документирано с ирбесартан/ хидрохлоротиазид, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:

При лечение с Ирпрезид при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на стойностите на калий, серумния креатинин и пикочна киселина. Няма клиничен опит по отношение прилагането на ирбесартан/хидрохлоротиазид при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация. Ирпрезид не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3). При пациенти с увредена бъбречна функция може да настъпи азотемия, свързана с тиазидния диуретик. При пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$ не се налага корекция на дозата. Въпреки това, при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$, но $< 60 \text{ ml/min}$), комбинацията с фиксирана доза трябва да се прилага с повишено внимание.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС):

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане:

Тиазидните лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като дори и малки нарушения във водно-електролитния баланс могат да доведат до развитие на чернодробна кома. Няма клиничен опит с употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробно увреждане.

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:

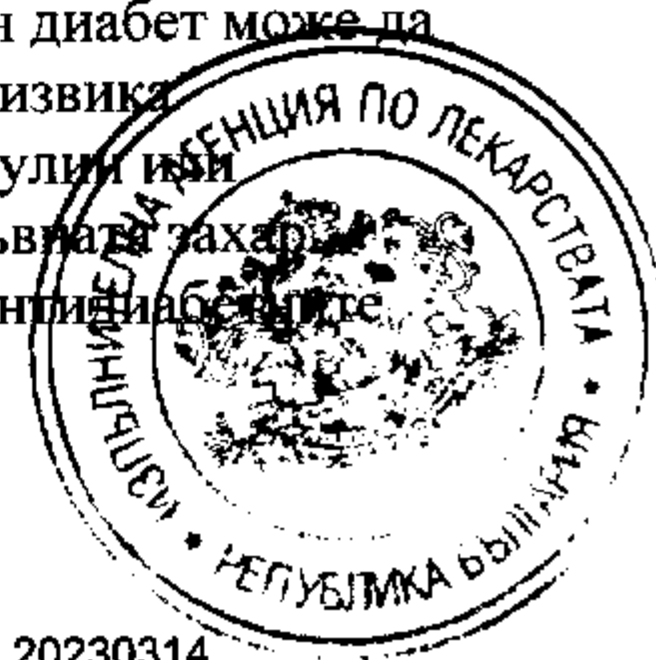
Ккато и при употреба на други вазодилататори, трябва да се обърне специално внимание на пациентите, страдащи от аортна или митрална стеноза, както и от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм:

Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система, поради което употребата на Ирпрезид не се препоръчва.

Метаболитни и ендокринни ефекти:

Лечението с тиазид може да повлияе глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).



Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишени стойности на холестерол и триглицериди; въпреки това, при доза от 12,5 mg, съдържаща се в ирбесартан/хидрохлоротиазид, се съобщават минимални или никакви ефекти.

Може да се появи хиперурикемия или да се засили подагратата при определени пациенти, приемащи тиазиди.

Нарушение на електролитния баланс:

Както при всички пациенти, лекувани с диуретици, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити на подходящи интервали от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат нарушение на водно-електролитния баланс (хипокалемия, хипонатремия и хипохлоремична алкалоза).

Предупредителните симптоми на водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане.

Въпреки, че при употреба на тиазидни диуретици може да се развие хипокалемия, едновременният прием на ирбесартан може да намали диуретик-индуцираната хипокалемия.

Рискът от хипокалемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при болни с форсирана диуреза, при пациенти, приемащи перорално неадекватни количества електролити и при болни, които провеждат едновременно лечение с кортикостероиди или АКТХ. От друга страна, в резултат на ирбесартан, компонент на Ирпрезид, може да настъпи хиперкалемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет.

При пациенти с риск се препоръчва съответно проследяване на калий в серума. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки и калий-съдържащите заместители на солта, трябва да се прилагат с повишено внимание едновременно с Ирпрезид (вж. точка 4.5).

Няма доказателство, че ирбесартан понижава или предотвратява настъпването на хипонатриемия, в резултат от лечението с диуретици. Хлорният дефицит обикновено е в лека степен и не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно и слабо повишаване на нивото на серумния калций, без изява на характерните признаци при нарушен калциев метаболизъм. Значителната хиперкалцемиия може да бъде доказателство за латентен хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да се преустановят преди провеждането на изследванията за паратироидната функция.

Тиазидите водят до повишено отделяне на магнезий в урината, в резултат на което може да настъпи хипомагнезиемия.

Литий:

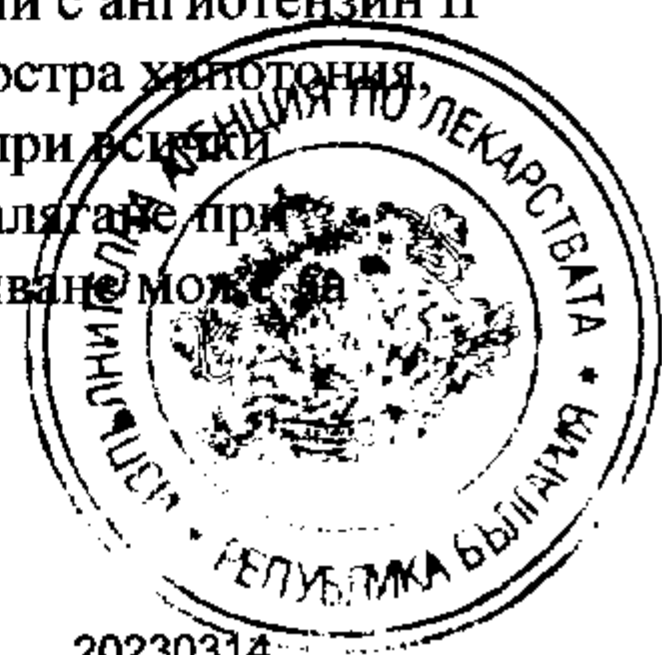
Едновременната употреба на литий и ирбесартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Антидопингов тест:

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт, може да доведе до положителен аналитичен резултат при антидопинг тест.

Общо:

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от действието на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или с ангиотензин II рецепторни антагонисти, които действат върху тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или по-рядко остра бъбречна недостатъчност. Както и при всички антихипертензивни средства, значителното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да предизвика инфаркт на миокарда или инсулт.



Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да възникнат при пациенти със или без анамнестични данни за алергия или бронхиална астма, но появата им е по-вероятна при болни с такава анамнеза.

Съобщава се за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозус при употреба на тиазидни диуретици.

Докладвани са случаи на фоточувствителни реакции с тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появят реакции на фоточувствителност, се препоръчва лечението да се прекрати. Ако повторното приложение на диуретика се счита за необходимо, се препоръчва откритите части да се предпазват от слънце или от изкуствени УВ лъчи.

Бременност:

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs). Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с AIIAs се счита за наложително. При установяване на бременност, лечението с AIIAs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома:

Сулфонамидите или лекарства, производни на сулфонамидите могат да предизвикат идиосинкрална реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Въпреки че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега се съобщава само за отделни случаи на остра закритоъгълна глаукома при употреба на хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро, внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено настъпват няколко часа или седмици след началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Лечението се състои основно във възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарството. Ако вътреочното налягане не се понижи, може да се наложи спешно лекарствено или оперативно лечение. Рисковите фактори за поява на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнестични данни за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вижте точка 4.8).

Немеланомен рак на кожата:

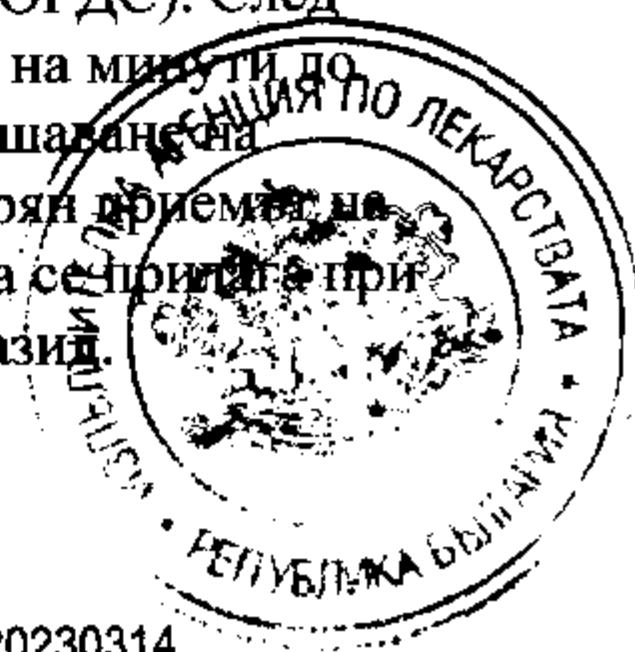
В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряно приемът на Ирпрезид и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.



Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства:

Антихипертензивния ефект на Ирпрезид може да се усили при едновременната употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са били прилагани без проблеми заедно с други антихипертензивни средства, включително калциеви антагонисти и бета-блокери. Предходно лечение с високи дози диуретични средства може да доведе до поява на хиповолемия и риск от хипотония при начално лечение с ирбесартан със или без тиазиден диуретик, ако преди това хиповолемията не е била овладяна (вж. точка 4.4).

Литий:

Съобщава се за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и за поява на литиева токсичност при едновременна употреба на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни случаи са били наблюдавани досега много рядко при употребата на ирбесартан. Освен това, бъбречният клирънс на литий се понижава под влиянието на тиазидни лекарствени продукти, при което рискът от настъпване на литиева интоксикация се повишава при едновременна употреба на Ирпрезид. Следователно, едновременната употреба на литий и Ирпрезид не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това е наложителна, внимателно се проследяват серумните концентрации на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи концентрацията на калий:

Ефектът на хидрохлоротиазид, който се изразява в понижаване концентрацията на калий, се смекчава в резултат на калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Въпреки това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумната концентрация на калий може да се потенцира от други лекарствени средства, водещи до загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативни средства, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G-натриева сол). Обратно, опитът с други лекарства, влияещи върху ренин-ангиотензиновата система, при едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, както и други лекарствени средства, повишаващи серумната концентрация на калий (например хепарин натрий) е показал, че тези лекарствени продукти могат да предизвикат повишаване на серумната концентрация на калий. Препоръчва се внимателно проследяване на серумната концентрация на калий при рискови пациенти (вж. точка 4.4).

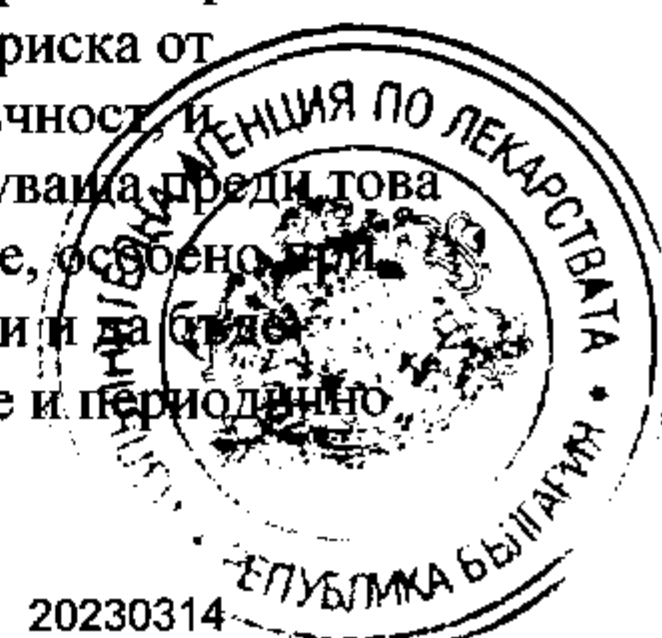
Лекарствени продукти, повлияващи се от промените в серумната концентрация на калий:

Препоръчва се периодично проследяване на нивото на калий при едновременното приложение на Ирпрезид с лекарства, които се влияят от значителни промени в серумната концентрация на калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмични средства).

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства:

При едновременната употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни нестероидни противовъзпалителни средства) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция, включително и остра бъбречна недостатъчност, и увеличаване нивото на калий в плазмата, особено при пациенти със съществуваща преди това нарушена бъбречна функция. Комбинацията се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и да бъдат проследявана бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.



Реваглинид:

Ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация за взаимодействията на ирбесартан:

В клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. При едновременно прилагане на ирбесартан и варфарин не са наблюдавани значителни фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия, като варфарин се метаболизира чрез CYP2C9. Ефектите на индуктори на CYP2C9, като рифампицин, върху фармакокинетиката на ирбесартан не са оценявани. Фармакокинетиката на дигоксин не се повлиява при едновременно приложение с ирбесартан.

Продукти, съдържащи алискирен или ACE инхибитори

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Допълнителна информация за взаимодействията на хидрохлоротиазид:

Следните лекарствени продукти могат да взаимодействат с тиазидните диуретици, когато се прилагат едновременно с тях:

Алкохол: Може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин): Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Смоли - холестирамин и коlestипол: Резорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионни обменни смоли. Ирпрезид трябва да се приема поне един час преди или четири часа след прилагането на тези смоли;

Кортикостероиди, АКТХ: Могат да се засилят загубата на електролити и особено хипокалемията;

Дигиталисови гликозиди: Предизвиканата от приложението на тиазид хипокалемия или хипомагниемия, благоприятстват възникването на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: При някои пациенти приложението на НСПВС може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици;

Пресорни амини (напр. норадреналин): Ефектът на пресорните амини може да се повиши до степен, която изключва употребата им;

Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин): Ефектът на недеполяризиращи миорелаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид;



Лекарствени продукти за лечение на подагра: Може да се наложи адаптиране на дозата им, тъй като хидрохлоротиазид може да предизвика повишение на серумната концентрация на пикочна киселина. Може да е необходимо да се повиши дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол;

Калциеви соли: Тиазидните диуретици могат да повишат серумната концентрация на калций поради намаляване на екскрецията му. В случай, че трябва да се предпишат калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), трябва да се проследяват серумните нива на калция и съобразно с тях да се адаптира дозировката на калций;

Карбамазепин: Едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид е свързана с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба е необходимо да се наблюдава електролитният баланс. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици.

Други взаимодействия: Хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да се усили при употребата на тиазиди. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да увеличат бионаличността на тиазидните диуретици чрез забавяне на стомашно-чревния мотилитет и на скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите могат да увеличат риска от поява на нежелани лекарствени реакции, предизвикани от амантадин. Те могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират миелосупресивните им ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Употребата на AIIARs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за възникване на тератогенен ефект след употреба на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това, не може да се изключи слабо повишение на риска. Макар да няма данни от контролирани епидемиологични проучвания относно риска при ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобен риск при този клас лекарства не може да се изключи. При пациентки, които планират да забременеят, лечението трябва да бъде сменено с алтернативна антихипертензивна терапия, която има доказан профил на безопасност по време на бременност, освен ако не се прецени, че продължаване на терапията с AIIARs е жизненоважно. При установяване на бременност, лечението с AIIARs трябва да бъде прекратено незабавно и, ако е удачно, да започне алтернативна терапия.

Установено е, че терапията с AIIARs през втория и третия триместър от бременността причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидроамнион, забавена осификация на черепните кости) и токсични прояви при новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

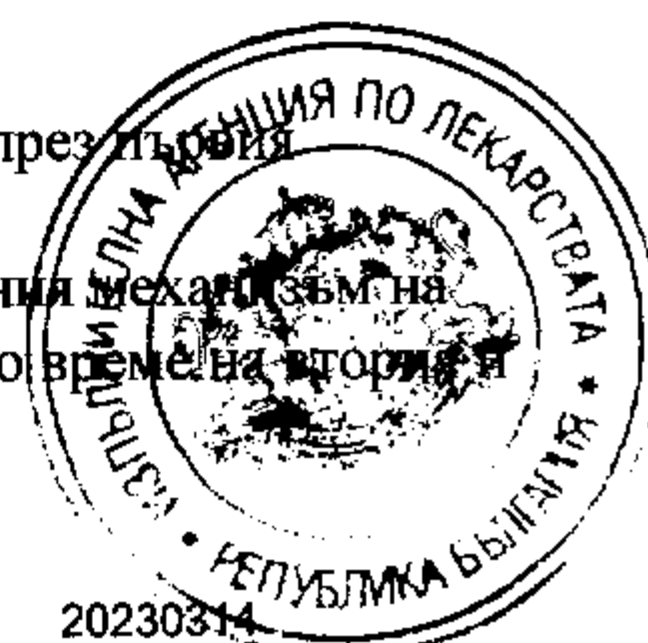
Ако все пак през втория триместър на бременността са приемани AIIARs, се препоръчва да се направи ултразвуково изследване на бъбреците и черепа на плода.

Бebета, чийто майки са приемали AIIARs, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за възможна хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Изследванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, може да се предположи, че употребата му по време на втория



третия триместър може да компрометира фето-плацентната перфузия и да предизвика фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушения в електролитния баланс и тромбоцитопения. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага за лечение на гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риска от намаляване на обема на плазмата и плацентна хипоперфузия, без да има благоприятно въздействие върху хода на заболяването. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при бременни жени с есенциална хипертония, освен в редките случаи, когато не може да се приложи друго лечение. Ирпрезид съдържа хидрохлоротиазид, поради което не се препоръчва за употреба по време на първия триместър от бременността. В случай на планирана бременност е необходимо да се премине към подходящо алтернативно лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs):

Тъй като няма налична информация относно употребата на ирбесартан по време на кърмене, ирбесартан не се препоръчва и се предпочита алтернативно лечение с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или недоносени деца.

Не е известно дали ирбесартан или някой от метаболитите му се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за повече информация, вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в човешката кърма в малки количества. Тиазидите във високи дози предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат отделянето на кърма. Употребата на хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако хидрохлоротиазид се употребява по време на кърмене дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан не оказва ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство до нива на дозите, предизвикващи първите признаци на родителска токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства е малко вероятно комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид да окаже влияние върху способността за шофиране и работата с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечение на хипертония понякога могат да се появят световъртеж или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

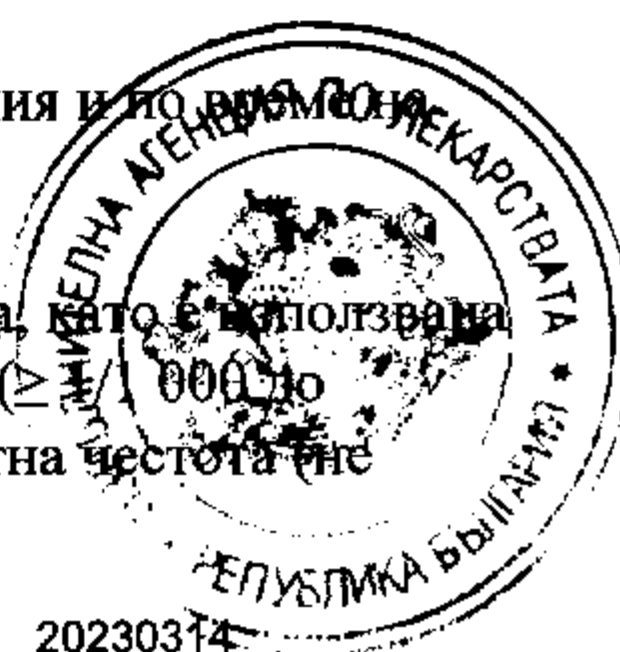
Комбинация ирбесартан/хидрохлоротиазид:

Сред 898 пациенти с хипертония, получаващи различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (дозов интервал: 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани проучвания, 29,5% от пациентите получават нежелани реакции.

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и абнормно уриниране (1,4%). В допълнение, при проучвания често са наблюдавани увеличаване на уреята в кръвта (BUN) (2,3%), креатинкиназата (1,7%) и креатинина (1,1 %).

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо-контролирани проучвания.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции описани по-долу е определена, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не



може да бъде направена оценка от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани проучвания и спонтанни съобщения*

<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести: Нечести: С неизвестна честота:	виене на свят ортостатична замаяност главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	зачервяване
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести: Нечести: С неизвестна честота:	гадене/повръщане диария диспепсия, дисгеузия
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести: С неизвестна честота:	жълтеница хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести: С неизвестна честота:	оток на крайниците артралгия, миалгия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести: С неизвестна честота:	абнормно уриниране нарушена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж.точка 4.4)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени на либидото
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Изследвания:</i>	Чести: Нечести:	повишаване на уреята в кръвта (BUN), креатинина и креатинкиназата, понижение на серумния калий и натрий

* Честотата на нежеланите реакции, установени от спонтанните съобщения, е описана като "неизвестна".

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към нежеланите реакции, изброени по-горе за комбинирания продукт, други нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции при Ирпрезид. Таблици 2 и 3 по-долу изброяват подробно нежеланите реакции, наблюдавани при отделните компоненти на Ирпрезид.



Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на ирбесартан

Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	анемия, тромбоцитопения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	Нечести:	болка в гърдите
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	хипогликемия

Таблица 3: Нежелани реакции (независимо от връзката с лекарствения продукт), съобщени при самостоятелната употребата на хидрохлоротиазид

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота:	апластична анемия, потискане на функцията на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
Психични нарушения:	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система:	С неизвестна честота:	световъртеж, парестезия, замаяност, безпокойство
Нарушения на очите:	С неизвестна честота:	преходно замъглено зрение, ксантопсия, хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения:	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
Съдови нарушения:	С неизвестна честота:	ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	Много редки:	остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)
	С неизвестна честота	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения:	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
Хепатобилиарни нарушения:	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематозозни реакции, реактивация на кожен лупус еритематозоз, реакции на фоточувствителност, обрив, уртикария



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	С неизвестна честота:	слабост, мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, нарушена бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	С неизвестна честота:	треска
Изследвания:	С неизвестна честота:	нарушения на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите

Дозозависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушения в електролитния баланс) могат да се увеличат при титриране на хидрохлоротиазид.

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с ирбесартан/хидрохлоротиазид. Пациентите трябва да бъдат под лекарски контрол и лечението да се провежда със симптоматични и поддържащи средства. Овластяването на състоянието зависи от времето, изтекло след приема на таблетките и от тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде от полза при лечението на предозиране. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинина. При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и бързо да се вляят солеви разтвори и плазмени заместители.

Най-вероятните очаквани признаци на предозиране с ирбесартан са хипотония и тахикардия; може също да се появи брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и обезводняване, поради форсираната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отстранява посредством хемодиализа. Все още не е установено до каква степен се отстранява хидрохлоротиазид чрез хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на ангиотензин-II и диуретици
ATC код: C09DA04.

Механизъм на действие

Ирбесартан/хидрохлоротиазид представлява комбинация от ангиотензин-II рецепторния антагонист ирбесартан, и тиазидния диуретик хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези съставки притежава адитивен антихипертензивен ефект и понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

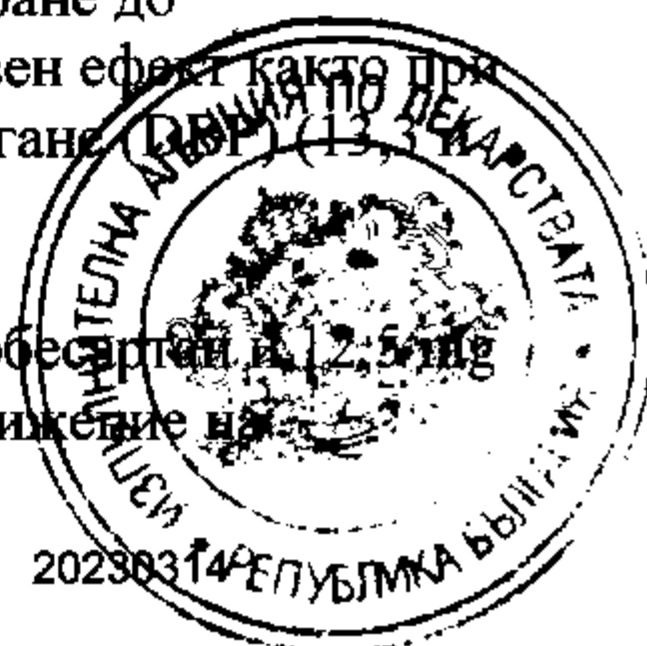
При перорален прием, ирбесартан е мощен селективен ангиотензин-II рецепторен антагонист (AT₁ подтип). Очаква се да блокира всички действия на ангиотензин-II, медиран от AT₁ рецепторите, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм към ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените концентрации на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните концентрации на калий не се променят значително при самостоятелно приложение на ирбесартан в препоръчителните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (кининаза-II) - ензим, който участва в синтеза на ангиотензин-II и също така разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Не е необходимо метаболитно активиране на ирбесартан за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбцията на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременно прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа, а максималният ефект обикновено се достига след около 4 часа, докато действието продължава приблизително 6 - 12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозозависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтични дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижение на диастоличното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mm Hg 24 часа след приема. Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква общо понижение на систоличното/диастоличното налягане с до 13,6/11,5 mmHg в сравнение с плацебо .

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациента) показват, че пациенти, които не се контролират с комбинация от 300 mg/12,5 mg, могат да се повлияят при възходящо титриране до 300 mg/25 mg. При тези пациенти се наблюдава постепенен антихипертензивен ефект както при систоличното кръвно налягане (SBP), така и при диастоличното кръвно налягане (DBP) (13,3 mmHg/8,3 mmHg) съответно 8,3 mmHg).

При пациенти с лека до умерена степен на хипертония приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид веднъж дневно предизвиква систолично/диастолично понижение на



кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) от 12,9/6,9 mmHg. Максимален ефект се достига след 3 - 6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24 часовия период със средно понижение на систоличното/диастоличното крвно налягане от 15,8/10,0 mmHg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване на кръвното налягане е отчело, че съотношението между минималния и максималния ефект от приема на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg е 100 %. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета е 68 % при прием на ирбесартан/ хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и 76 % при употреба на ирбесартан/ хидрохлоротиазид 300 mg/12,5 mg. При 24-часово наблюдение върху ефекта на лекарствения продукт не е отчетено твърде голямо понижение на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижение на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват достатъчно добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан води до допълнително средно понижение на систоличното/диастоличното налягане от 11,1/7,2 mmHg, в сравнение с плацебо.

Хипотензивният ефект на ирбесартан в комбинация с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1 - 2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6 - 8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/ хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани специфични проучвания с ирбесартан/хидрохлоротиазид, ребаунд хипертония не е наблюдавана както при приема на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност не е изследван. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдова заболяемост и смъртност.

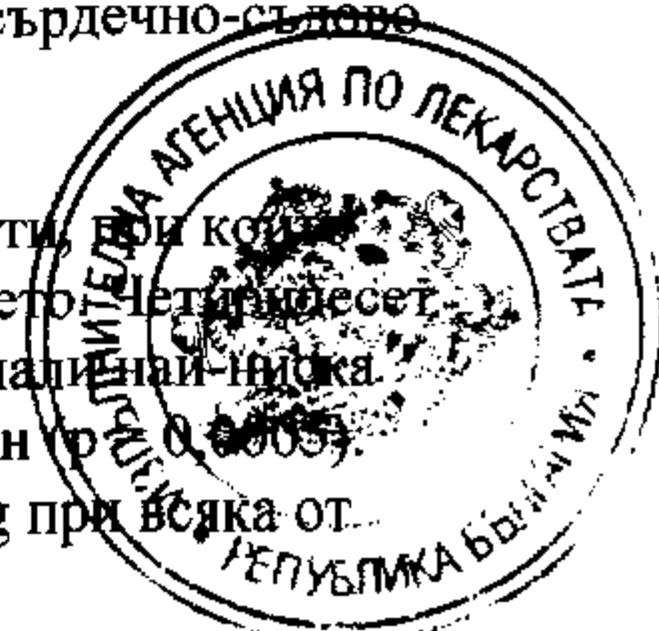
Няма разлика в терапевтичния отговор към ирбесартан/хидрохлоротиазид по отношение на възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-слаб терапевтичен отговор към монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се доближава до този на белите пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефективността и безопасността на ирбесартан/хидрохлоротиазид като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, 8-седмично изследване с паралелно рамо. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 или на 150 mg/12,5 mg ирбесартан/хидрохлоротиазид или на 150 mg ирбесартан и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица към 300 mg/25 mg ирбесартан/хидрохлоротиазид или съответно към 300 mg ирбесартан.

В изследването, 58 % от пациентите са от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е 52,5 години, 13 % на възраст $\geq$ 65 години и едва 2 % са на възраст $\geq$ 75. Дванадесет процента (12 %) от пациентите са диабетици, 34 % са с хиперлипидемия и най-честото сърдечно-съдово заболяване е стабилна ангина пекторис при 3,5 % от участниците.

Основната цел на това изследване е да се съпостави съотношението на пациенти, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четнадесет и седем процента (47,2 %) от пациентите, лекувани с комбинацията са достигнали най-ниската стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2 % от пациентите на ирбесартан (р = 0,0003). Средната стойност на кръвното налягане е била приблизително 172/113 mmHg при всяка от



лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било, съответно 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg за ирбесартан/хидрохлоротиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Съобщенията за вида и честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с комбинацията са подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6 % и 0 % от пациентите, и за замаяност при 2,8 % и 3,1 % съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

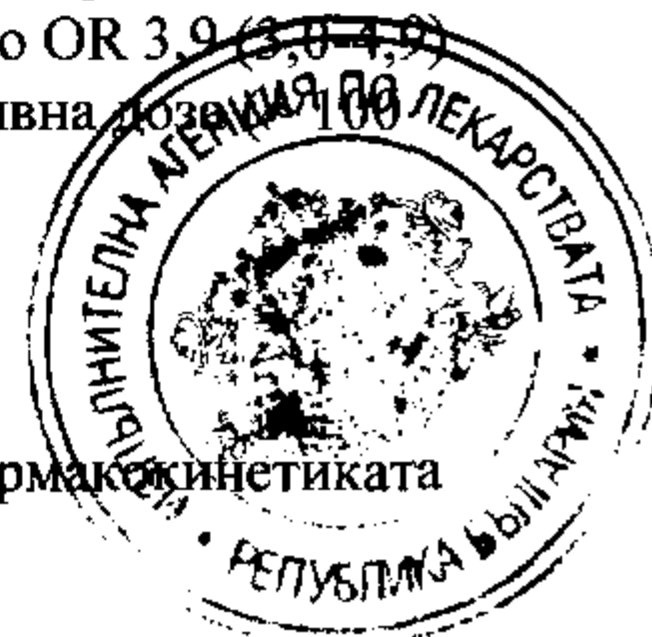
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависимост от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\geq 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката на всеки един поотделно.



Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и излявата на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на ирбесартан/хидрохлоротиазид абсолютната перорална бионаличност е от порядъка на 60 - 80 % и 50 - 80 %, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан/хидрохлоротиазид. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5 - 2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1 - 2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 - 93 литра. Около 68 % от хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83 - 1,14 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизмът на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Равновесни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20 %). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Обаче, не са наблюдавани различия по отношение на полуживота и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира от 5 - 15 часа.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C ирбесартан, 80 - 85% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкурониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6 %). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект

Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C ирбесартан, около 20 % от радиоактивния продукт се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2 % от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61 % от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.



Чернодробна недостатъчност

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата при хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са възникнали вторично в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- бъбречни промени, изразяващи се в слабо повишаване на уреята и креатинина в серума, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните параметри (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци.
- понижение на серумния калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично предотвратяване на това при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

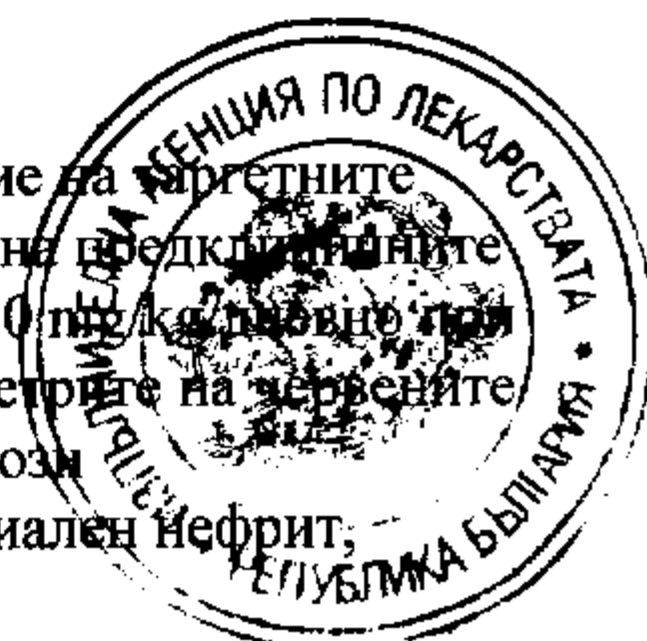
Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин-II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация спрямо фертилитета не е определян в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при хора, няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. Установено е обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин-II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни са установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато е използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на целевните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижаване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит;



разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати в проучвания при мъжки и женски плъхове, дори и при перорални дози ирбесартан, причиняващи известна родителска токсичност (от 50 до 650 mg/kg/ден), включително смъртност при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантите или живите фетуси. Ирбесартан не повлиява оцеляването, развитието или репродуктивната способност на потомството. Проучванията при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетусите на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

Хидрохлоротиазид

При някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E 421)

Повидон (K29-32 или еквивалент)

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E 172) (само за Ирпрезид 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Опаковка с Al/PVC/PVDC блистери: Да се съхранява под 25°C.

HDPE опаковка за таблетки със сушител: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/PVC/PVDC блистери и HDPE опаковка за таблетки със сушител:

Блистери: по 14, 28, 30, 56, 60, 98 и 100 филмирани таблетки.

Опаковка за таблетки: по 100, 250 и 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ирпрезид 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки Рег. № 20110070

Ирпрезид 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки Рег. № 20110071

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27.01.2011 г.

Дата на последно подновяване: 01.02.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

