

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Izgrev 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 52 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz pal, cu dimensiunile 17,5 mm x 9,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Izgrev se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creșterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan și hidroclorotiazidă). Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinațiile fixe:

- Izgrev 150 mg/12.5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie;
- Izgrev 300 mg/12.5 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu Izgrev 150 mg/12.5 mg;
- Irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienți insuficient controlați terapeutic cu irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/12.5 mg. Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, combinația în doză fixă Izgrev se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, Izgrev nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) . La această grupă de pacienți, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Izgrev nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de Izgrev la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Izgrev la vârstnici.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Izgrev la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază
- Administrarea concomitentă a Izgrev cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: irbesartan/hidroclorotiazidă a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienți cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu irbesartan/ hidroclorotiazidă.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru irbesartan /hidroclorotiazidă, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când irbesartan/ hidroclorotiazidă este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului, creatininei și acidului uric. Nu există experiență privind administrarea irbesartan / hidroclorotiazidă la pacienți cu transplant renal recent. Irbesartan / hidroclorotiazidă nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30

ml/min. Cu toate acestea, la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea irbesartan/ hidroclorotiazidă la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea irbesartan/hidroclorotiazidă la pacienții cu hiperaldosteronism primar.

Efecte metabolice și endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide. Irbesartanul poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor plasmaticice de colesterol și trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conținută de Irbesartan /Hidroclorotiazidă nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliților plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolența, neliniștea, dureri sau crampele musculare, epuizarea musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din Irbesartan/ Hidroclorotiazidă, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul,

suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu Irbesartan/hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.5).

Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu irbesartan /hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate induce o reacție pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoza a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienți cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacții de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară reluarea diureticului, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Sarcina: tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu alte medicamente antihipertensive, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când se constată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucomul secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau medicamentele derivate din sulfonamide pot determina reacție indiosincrazică, ducând la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, apariția tranzitorie a miopiei și a glaucomului acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și, în mod caracteristic, apar într-un interval de ore până la săptămâni după începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Este posibil ca tratamentul medical sau chirurgical să fie necesar imediat dacă tensiunea intraoculară nu poate fi controlată. Factorii de risc pentru dezvoltarea

glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Cancer cutanat non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat non-melanom (non-melanoma skin cancer – CCNM) [carcinom cu celule bazale (CCB) și carcinom cu celule scuamoase (CCS)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru CCNM

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu CCNM (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă, au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Edemul pulmonar se dezvoltă de obicei în câteva minute până la ore după administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de SDRA, Izgrev trebuie întrerupt și trebuie administrat tratamentul adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienții care au prezentat anterior SDRA după administrarea de hidroclorotiazidă.

Lactoză: Acest medicament conține lactoză. Pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive

Efectul antihipertensiv al Irbesartan/Hidroclorotiazidă poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul și hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranță în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu și blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție de volum și există risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepția cazurilor în care depleția de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de Irbesartan/Hidroclorotiazidă. De aceea, asocierea dintre litiu și Irbesartan/Hidroclorotiazidă nu este

recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice ale litiului.

Medicamente care influențează kaliemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice cu eliminare de potasiu, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care blochează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, a suplimentelor de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparină sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului seric (vezi pct 4.4)

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică ale potasiului atunci când se administrează concomitent Irbesartan /Hidroclorotiazidă cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu glicozide digitale, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții cu afectare preexistentă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului și apoi periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (**polipeptid care transportă anionul organic (OATP) 1B1**). În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile C_{max} și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să favorizeze apariția hipotensiunii arteriale ortostatice;

Medicamente antidiabetice (orale și insuline): poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. Irbesartan /Hidroclorotiazidă trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

Glicozide digitalice: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

Antiinflamatoare nesteroidiene: la unii pacienți, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor tiazidice

Amine vasopresoare (și anume noradrenalină): efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să excludă utilizarea lor;

Relaxante ale musculaturii striate nedepolarizante (adică tubocurarină): efectul relaxantelor musculare nedepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă;

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticelor tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol;

Săruri de calciu: diureticelor tiazidice pot crește concentrațiile plasmatiche ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentrațiile plasmatiche ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

Carbamazepină: utilizarea concomitentă a carbamazepinei și hidroclorotiazidei a fost asociată cu riscul de hiponatremie simptomatică. Electroliții trebuie monitorizați pe durata utilizării concomitente. Dacă este posibil, trebuie utilizată altă clasă de diuretice.

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (și anume ciclofosamidă, metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).
Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie înlocuit cu alte medicamente antihipertensive, care au un profil de siguranță recunoscut pentru administrarea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia cu alte medicamente antihipertensive.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au urmat tratament cu ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară. Ținând cont de mecanismul farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia fetoplacentară și poate induce efecte fetale și neonatale, precum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemului gestațional, hipertensiunii arteriale de sarcină sau al preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la femei gravide, cu excepția situațiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

Deoarece Izgrev conține hidroclorotiazidă, nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată trecerea pe un alt tratament antihipertensiv adecvat.

Alăptarea

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea irbesartan/hidroclorotiazidă în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Izgrev și sunt de preferat alte tratamente antihipertensive cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metabolizii acestuia se excretă în laptele uman

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metabolizilor acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantități mici. Provoacă diureză intensă, tiazidele în doze mari pot inhiba producția de lapte matern. Utilizarea Izgrev nu este recomandată în timpul alăptării. Dacă Izgrev se utilizează în timpul alăptării, dozele trebuie să rămână cât mai mici posibil.

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca medicamentul Irbesartan/Hidroclorotiazidă să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare faptul că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețelă sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

Dintre cei 898 de pacienți hipertensivi care au primit doze variate de irbesartan/hidroclorotiazidă (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg și 300 mg/25 mg) în studiile clinice controlate cu placebo, 29,5% dintre pacienți au prezentat reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse (RA) raportate au fost amețea (5,6%), oboseală (4,9%), greață/vărsături (1,8%) și micțiune anormală (1,4%). În plus, în studiile clinice au fost observate frecvent, de asemenea, creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN) (2,3%), creatin-kinazei (1,7%) și creatininei (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Investigații diagnostice:	Frecvente	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente	scăderi ale concentrațiilor serice de sodiu și potasiu
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeli
	Mai puțin frecvente	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută	cefalee
Tulburări acustice și vestibulare:	Cu frecvență necunoscută	tinitus
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută	tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente	diaree
	Cu frecvență necunoscută	dispepsie, disgeuzie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută	artralgie, mialgii
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	hiperkaliemie
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	înroșirea bruscă a feței

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	fatigabilitate
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate tranzitorii,
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	icter
	Cu frecvență necunoscută	hepatită, funcție hepatică anormală
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la Irbesartan/Hidroclorotiazidă. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a Irbesartan/Hidroclorotiazidă.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	anemie, trombocitopenie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	durere toracică
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	hipoglicemie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

Investigații diagnostice	Cu frecvență necunoscută	dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	aritmii cardiace
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)

Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, gastrită, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	nefrită interstițială, disfuncție renală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Slăbiciune musculară, spasm muscular
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	febră
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	icter (icter colestatic intrahepatic)
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută	depresie, tulburări de somn
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocierie între HCTZ și CCNM dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Reacțiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creșterea dozei de hidroclorotiazidă

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Irbesartan / Hidroclorotiazidă. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism și reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleție de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. Nu s-a stabilit proporția în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații, codul ATC: C09DA04.

Mecanism de acțiune

Irbesartan/hidroclorotiazidă este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei II.

Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron.

Concentrațiile plasmatiche ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienții fără risc de dezechilibru electrolic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Irbesartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatiche a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienți insuficient controlați terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puțin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienți) sugerează că pacienții care nu sunt controlați terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La acești pacienți, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a

tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 și, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3-6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferența dintre efectul înaintea dozei următoare și efectul maxim al Irbesartan /Hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare și efectul maxim, măsurate cu un manșon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% și 76% pentru Irbesartan /hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg respectiv irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim și sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiții de siguranță și eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienții care nu sunt suficient controlați terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1-2 săptămâni de tratament și este maxim la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menținut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru Irbesartan /Hidroclorotiazidă, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidențiat nici pentru irbesartan și nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Răspunsul la Irbesartan hidroclorotiazidă nu depinde de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi aparținând rasei negre prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienților aparținând rasei negre la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienților de alte rase.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța Irbesartan/ Hidroclorotiazidă ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice > 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg, dozele fiind crescute sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani și numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienți au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie și afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanți.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienți a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci și șapte la sută (47,2%) dintre pacienții tratați cu terapie combinată au atins o valoare a TAD măsurată în poziție șezând < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie ($p = 0,0005$). În fiecare grup de tratament, media valorilor inițiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD măsurată în poziție șezând după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă și de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan ($p < 0,0001$).

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asocieră cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra obiectivelor finale renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Cancer cutanat de tip non-melanom:

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și CCNM, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asocieră între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de

cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Absorbție

Irbesartanul și hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală și nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de irbesartan/hidroclorotiazidă, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60-80%, iar a hidroclorotiazidei de 50-80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea irbesartan/hidroclorotiazidă. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă apare după 1,5-2 ore pentru irbesartan și după 1-2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Distribuție

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție al irbesartanului este de 53-93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatică, iar volumul aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157-176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan ușor crescute. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC și C_{max} ale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecții vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare final nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 și 15 ore.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ¹⁴C, 80-85% din radioactivitatea plasmăi circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuroconjugare și oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile in vitro evidențiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ¹⁴C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doză orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică și se excretă prin laptele matern.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creștere de până la 21 de ore a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuța macac. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om.

Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuța macac la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor serice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- s-au observat modificări de culoare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durata de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța macac;
- scăderea concentrației serice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolanii la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Nu s-a evidențiat mutagenicitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potențialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Irbesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța macac) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatică ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța Macacus; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult,

irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță macac la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenicitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă

Cu toate că în câteva modele experimentale s-au găsit dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen, experiența îndelungată cu hidroclorotiazidă la om nu a demonstrat nicio asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat,
Celuloză microcristalină,
Amidon de porumb pregelatinizat,
Poloxamer,
Croscarmeloză sodică,
Stearat de magneziu

Film de acoperire:

Hipromeloză 2910 (E 464),
Hidroxipropil celuloză,
Dioxid de titan (E 171),
Oxid roșu de fier (E 172)
Oxid galben de fier (E 172)
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10, 14, 28, 30, 60 sau 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PE/PVDC și folie de aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14601/2022/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

August 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022.