

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartan hlorida) i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija indicirana je za liječenje odraslih bolesnika čiji se krvni pritisak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo irbesartanom ili hidrohlorotiazidom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ifirmacombi se može uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Preporučljivo je titriranje doze pojedinačnih sastojaka (tj. irbesartana i hidrohlorotiazida).

Kada je klinički primjereno, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni pritisak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo hidrohlorotiazidom ili irbesartanom u dozi od 150 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni pritisak ne može na odgovarajući način kontrolirati irbesartanom u dozi od 300 mg ili lijekom Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- irbesartana 300 mg/ hidrohlorotiazida 25 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni pritisak ne može na odgovarajući način kontrolirati lijekom Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana/25 mg hidrohlorotiazida jedanput na dan. Kada je potrebno, Ifirmacombi se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega: zbog hidrohlorotiazida u sastavu lijeka, Ifirmacombi se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). Toj se skupini bolesnika preporučuju diuretici Henleove petlje umjesto tiazida. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina $\geq$ 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre: Ifirmacombi nije indiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Tiazide treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Za bolesnike s blago ili umjereno oštećenom funkcijom jetre nije potrebna prilagodba doze lijeka Ifirmacombi (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe: nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Ifirmacombi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija: ne preporučuje se primjena lijeka Ifirmacombi u djece i adolescenata jer

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 ili na druge supstance koje su derivati sulfonamida (hidrohlorotiazid je derivat sulfonamida)

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)

Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija

Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza

Istovremena primjena Ifirmacombi s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Hipotenzija - Bolesnici s hipovolemijom:

Ifirmacombi je rijetko povezan sa simptomatskom hipotenzijom u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju druge rizične faktore koji bi uzrokovali hipotenziju. Simptomatska hipotenzija može se očekivati u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne terapije diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije započinjanja terapije lijekom Ifirmacombi.

Stenoza renalne arterije - Renovaskularna hipertenzija:

Povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u jedinom funkcionalnom bubregu koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Iako to nije dokumentirano za Ifirmacombi, može se očekivati sličan učinak.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega:

Kada Ifirmacombi uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu.

Nema iskustava s primjenom lijeka Ifirmacombi u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. Ifirmacombi ne smiju uzimati bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s uzimanjem tiazidskih diuretika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min. Međutim, kombinaciju fiksne doze treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenom funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, ali < 60 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija jetre:

Tiazide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre jer male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu izazvati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Ifirmacombi u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam:

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sistema. Primjena lijeka Ifirmacombi se, stoga, ne preporučuje.

Metabolički i endokrini učinci:

Terapija tiazidima može oslabiti toleranciju glukoze. Latentni diabetes mellitus može postati izražen za vrijeme terapije tiazidima. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Povišenje razine kolesterola i triglicerida bilo je povezano s terapijom tiazidima, međutim, pri dozi od 12,5 mg koliko sadrži Ifirmacombi, zabilježeni su minimalni učinci ili ih uopće nije bilo.

U određenih bolesnika koji uzimaju tiazide može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Poremećaj elektrolita:

Kao u svih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znaci koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja.

Iako se pri primjeni tiazida može razviti hipokalijemija, istovremena primjena irbesartana može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji peroralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istovremeno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH). Nasuprot tomu, zbog irbesartana u sastavu lijeka Ifirmacombi može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako istovremeno postoji narušena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i diabetes mellitus. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajuća kontrola razine kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij moraju se s oprezom istovremeno primjenjivati s lijekom Ifirmacombi (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprječava hiponatrijemiju potaknutu diureticima.

Deficit klorida je općenito blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Potrebno je prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratireoidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može dovesti do hipomagnezijemije.

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući irbesartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekidu primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnostičira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu irbesartana/hidroklorotiazida i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij:

Ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Ifirmacombi (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test:

Hidroklorotiazid u sastavu lijeka može dovesti do pozitivnog analitičkog rezultata antidoping testa.

Općenito:

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, ili antagonistima receptora angiotenzina II koji utječu na taj sistem, bilo je povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.5).

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Kao i kod bilo kojeg drugog antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog pritiska u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidrohlorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu, no češće su u bolesnika koji ih imaju.

U primjeni tiazidskih diuretika zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti prilikom primjene tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tokom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid liječenja. Ako se procijeni da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se da se izložena područja kože zaštite od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća:

Tokom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Horoidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta:

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratičnu reakciju uzrokujući prolaznu horoidalni izljev s oštećenjem vidnog polja, miopiju i akutni glaukom zatvorenog kuta.

Sa hidrohlorotiazidom kao sulfonamidom zabilježeni su samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do sedmica od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene lijeka. Ako intraokularni pritisak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin (vidjeti dio 4.8).

Nemelanomski rak kože:

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (NMSC) [karcinoma bazalnih stanica (BCC) i karcinoma pločastih stanica (SCC)] pri izlaganju visokoj kumulativnoj dozi hidrohlorotiazida (HCTZ) zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja na temelju danske nacionalne baze podataka (Danish National Cancer Registry). Fotosenzitivno djelovanje HCTZ-a može predstavljati mogući mehanizam nastanka NMSC-a.

Bolesnike koji uzimaju HCTZ treba obavijestiti o riziku NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu zbog mogućih novih lezija i promptno prijave bilo kakvu sumnjivu kožnu leziju. Kako bi se rizik od raka kože sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnicima treba savjetovati moguće preventivne mjere kao što su ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te prikladna zaštita prilikom izlaganja. Sumnjive kožne lezije moraju se odmah pregledati, potencijalno uključujući histološke pretrage uzoraka biopsije. Primjenu HCTZ-a može također biti potrebno preispitati u bolesnika koji su već preboljeli NMSC (vidjeti i dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidrohlorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidrohlorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Ifirmacombi i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidrohlorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidrohlorotiazida.

Natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po tableti, tako da je ustvari 'bez natrija'.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivni lijekovi:

PI_Text094977_1	- Updated:	Page 4 of 16
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Antihipertenzivni učinak lijeka Ifirmacombi može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenziva. Irbesartan i hidrohlorotiazid (u dozama do 300 mg irbesartana/25 mg hidrohlorotiazida) primjenjivani su sa sigurnošću u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uključujući blokatore kalcijevih kanala i blokatore betaadrenergičkih receptora. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije irbesartanom u monoterapiji ili u kombinaciji s tiazidskim diureticima te stoga prije toga treba korigirati hipovolemiju (vidjeti dio 4.4).

Litij:

Tokom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilni porast koncentracija serumskog litija i njegove toksičnosti. Za sada su slični učinci s irbesartanom zabilježeni veoma rijetko. Nadalje, tiazidi smanjuju renalni klirens litija pa uzimanje lijeka Ifirmacombi može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija litija i lijeka Ifirmacombi ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pomna kontrola razine litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razinu kalija:

Učinak hidrohlorotiazida na sniženje razine kalija umanjen je učinkom irbesartana koji šteti izlučivanje kalija. Može se, međutim, očekivati da učinak hidrohlorotiazida na razinu kalija u serumu bude potenciran drugim lijekovima koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (primjerice, drugi diuretici koji potiču kaliurezu, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij). Suprotno tomu, temeljem iskustva s drugim lijekovima koji ometaju funkciju renin-angiotenzinskog sistema, istovremena primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu (primjerice heparinnatrij), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu. Preporučuje se pratiti razinu kalija u serumu u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu:

Pri istovremenoj primjeni lijeka Ifirmacombi i drugih lijekova na čije djelovanje utječu poremećaji kalija (primjerice glikozidi digitalisa, antiaritmici) preporučuje se periodičko praćenje razine kalija u serumu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi:

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istovremeno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivnim inhibitorima COX2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima) može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istovremena primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju treba kontrolirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Repaglinid:

Irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana:

Prema rezultatima kliničkih ispitivanja hidrohlorotiazid ne utječe na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu procijenjeni učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Pri istovremenoj primjeni irbesartana i digoksina, farmakokinetika digoksina nije se promijenila.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Dodatne informacije o interakcijama hidrohlorotiazida:

Pri istovremenom liječenju, sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidskim diureticima:

Alkohol: može se pojaviti ortostatska hipotenzija;

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4);

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidrohlorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača. Ifirmacombi se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili 4 sata poslije tih lijekova;

Kortikosteroidi, ACTH: može se pojačati gubitak elektrolita, posebice hipokalijemija;

Glikozidi digitalisa: tiazidima inducirana hipokalijemija ili hipomagnezijemija potiču pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom (vidjeti dio 4.4);

Nesteroidni protuupalni lijekovi: u nekih bolesnika primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazida;

Presorni amini (primjerice noradrenalin): učinak presornih amina može biti smanjen, ali ne dovoljno da se isključi njihova primjena;

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (primjerice tubokurarin): hidrohlorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića;

Lijekovi protiv gihta: budući da hidrohlorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu lijekova za liječenje gihta. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfinpirazona. Istovremena primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol;

Kalcijeve soli: zbog smanjene ekskrecije, tiazidi mogu povišiti razinu kalcija u serumu. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji čuvaju kalcij (primjerice vitamin D), potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija;

Karbamazepin: istovremena primjena karbamazepina i hidrohlorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Tokom istodobne primjene treba pratiti razine elektrolita. Ako je moguće, treba primjenjivati diuretike neke druge klase;

Druge interakcije: tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida. Smanjujući gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, antikolinergične tvari (primjerice atropin, beperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od razvoja nuspojava uzrokovanih amantadinom. Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (primjerice ciklofosfamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Antagonisti receptora angiotenzina II:

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tokom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tokom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka, međutim, manji porast rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti drugu odgovarajuću terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tokom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). Ako se antagonisti receptora angiotenzina II uzimaju od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid:

Iskustvo s primjenom hidrohlorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidrohlorotiazid prolazi placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidrohlorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i uzrokovati nuspojave u fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidrohlorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentalne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidrohlorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Budući da Ifirmacombi sadrži hidrohlorotiazid, ne preporučuje se tokom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se planira trudnoća, potrebno je unaprijed prijeći na prikladnu alternativnu terapiju.

Dojenje:

Antagonisti receptora angiotenzina II:

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Ifirmacombi tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tokom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s bolje ustanovljenim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuje li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Raspoloživi farmakodinamički/toksikološki podaci za štakore pokazuju da se irbesartan i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Hidrohlorotiazid:

Hidrohlorotiazid se izlučuje u ljudskom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koje uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se upotreba lijeka Ifirmacombi tokom dojenja. Ako se Ifirmacombi primjenjuje tokom dojenja, njegove doze trebaju biti što je moguće niže.

Plodnost:

Irbesartan nije utjecao na fertilitet tretiranih štakora ili njihovog potomstva sve do onih doza koje izazivaju prve znakove toksičnosti u roditelja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, nije vjerojatno da će Ifirmacombi uticati na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tokom liječenja hipertenzije mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

4.8 Nuspojave

Irbesartan/hidrochlorotiazid u kombinaciji:

Od 898 hipertenzivnih bolesnika koji su primali različite doze irbesartana/hidrochlorotiazida (raspon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u 29,5% bolesnika zabilježene su nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Također, u kliničkim ispitivanjima često je zabilježeno povećanje koncentracije dušika iz uree u krvi (engl. BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prikupljene spontanijem prijavljivanjem te u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prikupljene u placebom kontroliranim ispitivanjima i spontanijem prijavljivanjem

<i>Pretrage</i>	Često:	porast koncentracije BUN-a (dušik iz ureje u krvi), kreatinina i kreatin kinaze
	Manje često:	smanjenje koncentracije kalija i natrija u serumu
<i>Srčani poremećaji</i>	Manje često:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često:	omaglica
	Manje često:	ortostatska omaglica
	Nije poznato:	glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Nije poznato:	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	Nije poznato:	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Često:	mučnina/povraćanje
	Manje često:	proljevi
	Nije poznato:	dispepsija, poremećaj okusa
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	Često:	abnormalnosti mokrenja
	Nije poznato:	oslabljena bubrežna funkcija uključujući izolirane slučajeve bubrežnog zatajenja u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Manje često:	oticanje ekstremiteta
	Nije poznato:	artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Nije poznato:	hiperkalijemija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Manje često:	crvenilo praćeno osjećajem vrućine
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često:	umor
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Nije poznato:	reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Manje često:	žutica
	Nije poznato:	hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Manje često:	seksualna disfunkcija, promjene libida

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka: uz navedene nuspojave kombiniranog lijeka moguće nuspojave lijeka Ifirmacombi mogu biti i one prethodno prijavljene za pojedinačne

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

komponente lijeka. Tablice 2 i 3 prikazuju nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente lijeka Ifirmacombi.

Tablica 2: Nuspojave prijavljene samo za **irbesartan**

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nije poznato:	anemija, trombocitopenija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često:	bol u prsima
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nije poznato:	Anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nije poznato:	hipoglikemija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Rijetko:	intestinalni angioedem

Tablica 3: Nuspojave prijavljene pri primjeni samo **hidrohlorotiazida**

<i>Benigne, maligne i nespecifične neoplazme</i>	Nije poznato:	nemelanomski karcinom kože (karcinom bazalnih sranica i karcinom pločastih stanica) ¹
<i>Pretrage</i>	Nije poznato:	poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalijemiju i hiponatrijemiju, vidjeti dio 4.4), hiperuricemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije kolesterola i triglicerida
<i>Srčani poremećaji</i>	Nije poznato:	srčane aritmije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nije poznato:	aplastična anemija, depresija koštane srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Nije poznato:	vrtoiglavica, parestezija, ošamućenost, nemir
<i>Poremećaji oka</i>	Nije poznato:	prolazno zamagljeni vid, ksantopsija, horoidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	Nije poznato:	respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem), akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Nije poznato:	pankreatitis, anoreksija, proljev, konstipacija, iritacija želuca, sijaloadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	Nije poznato:	intersticijski nefritis, bubrežna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nije poznato:	anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotoosjetljivosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Nije poznato:	slabost, mišićni spazam
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nije poznato:	posturalna hipotenzija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Nije poznato:	vrućica
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Nije poznato:	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nije poznato:	depresija, poremećaji spavanja

¹ Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, zabilježena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a, ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nuspojave hidrohlorotiazida ovisne o dozi (poglavito poremećaj elektrolita) mogu postati izraženije prilikom titriranja doze hidrohlorotiazida.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Ifirmacombi. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Često je potrebno mjeriti razinu elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjestke za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja irbesartanom su hipotenzija i tahikardija. Također se može pojaviti bradikardija.

Predoziranje hidrohlorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. Nije utvrđeno u kojoj se mjeri hidrohlorotiazid uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II i diuretici, ATK oznaka: C09DA04.

Mehanizam djelovanja

Ifirmacombi je kombinacija irbesartana, antagonista receptora angiotenzina II i hidrohlorotiazida, tiazidskog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni pritisak nego svaka komponenta zasebno.

Irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (podtip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanja koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama, u bolesnika bez rizika od poremećaja ravnoteže elektrolita, irbesartan u monoterapiji ne utječe značajno na razinu serumskog kalija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin II te degradira bradikinin u

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Hidrohlorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidrohlorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata urinom te sniženjem koncentracije kalija u serumu. Pretpostavka je da istovremena primjena irbesartana te posljedična blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih diuretika. S hidrohlorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje 6-12 sati.

Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, opažena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a. Jedno ispitivanje obuhvatilo je populaciju od 71533 slučajeva karcinoma bazalnih stanica (BCC) i 8629 slučajeva karcinoma pločastih stanica (SCC), koji su bili uspoređeni s 1430833 odnosno 172462 slučaja u kontrolnoj populaciji. Primjena visokih doza HCTZ-a (≥ 50000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BBC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora zabilježena je i kod karcinoma bazalnih stanica i kod karcinoma pločastih stanica. Drugo ispitivanje je pokazalo moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izloženosti na HCTZ: 633 slučaja karcinoma usana uspoređeno je s 63067 ispitanika iz kontrolne skupine, uz primjenu strategije uzorkovanja na temelju rizika (risk-set sampling). Dokazana je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora uz prilagođeni OR 2,1 (95% CI: 1,7 - 2,6) koji se povećao na OR 3,9 (3,0 - 4,9) kod primjene visoke doze (~ 25000 mg) i OR 7,7 (5,7 - 10,5) za najviše kumulativne doze (~ 100000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Kombinacija hidrohlorotiazida i irbesartana dodatno smanjuje krvni pritisak, ovisno o dozi, u njihovom terapijskom rasponu doza. Dodatak 12,5 mg hidrohlorotiazida dozi od 300 mg irbesartana jedanput na dan bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 300 mg irbesartana u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja dijastoličkog krvnog pritiska (u usporedbi s placebom) za 6,1 mm Hg u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida dovela je do sveukupnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska (korigiranim za rezultate placebo skupine) za 13,6/11,5 mm Hg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 bolesnika) upućuju na mogućnost da se bolesnicima čiji krvni pritisak nije kontroliran kombinacijom doze od 300 mg/12,5 mg, pritisak može kontrolirati povećanjem doze do 300 mg/25 mg. U tih je bolesnika pojačan učinak na snižavanje krvnog pritiska zabilježen za sistolički i za dijastolički krvni pritisak (13,3 odnosno 8,3 mm Hg).

U bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom doza od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida jedanput na dan dovela je do srednjeg sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska od 12,9/6,9 mm Hg (korigirano za rezultate placebo skupine) u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Vrhunac djelovanja nastupa nakon 3-6 sati. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog pritiska utvrđeno je da kombinacija od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida jedanput na dan uzrokuje konzistentno smanjenje krvnog pritiska u periodu od 24 sata, sa srednjim 24-satnim smanjenjem sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska (korigiranim za rezultate placebo skupine) od 15,8/10,0 mm Hg. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog pritiska, učinci najniže i najviše koncentracije pri primjeni lijeka Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg iznosili su 100%. Učinci najniže i najviše koncentracije na sniženje krvnog pritiska nakon primjene lijeka Ifirmacombi u dozama od 150 mg/12,5 mg, odnosno 300 mg/12,5 mg, prema mjerenjima manžetom za vrijeme kontrolnog pregleda, iznosili su 68%, odnosno 76%. Ti su učinci zabilježeni tokom 24 sata bez prekomjernog sniženja krvnog pritiska pri vršnoj koncentraciji i sukladni su sa sigurnim i učinkovitim sniženjem krvnog pritiska u intervalu jednokratne dnevne primjene.

Bolesnicima čiji se pritisak ne može učinkovito kontrolirati samo s 25 mg hidrohlorotiazida, dodatak irbesartana omogućuje dodatno srednje smanjenje sistoličkog/dijastoličkog pritiska (korigirano za placebo) od 11,1/7,2 mmHg.

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Učinak irbesartana u kombinaciji s hidrohlorotiazidom na sniženje krvnog pritiska vidljiv je nakon prve doze, značajno prisutan tokom 1-2 tjedna, a maksimalan učinak nastupa nakon 6-8 sedmica. U dugoročnim ispitivanjima praćenja učinak kombinacije irbesartan/hidrohlorotiazid održao se kroz više od godinu dana. Iako nisu provedena specifična ispitivanja s lijekom Ifirmacombi, ni s irbesartanom ni s hidrohlorotiazidom nije primijećen povratak veće hipertenzije (*rebound*).

Nije proučavan učinak kombinacije irbesartana i hidrohlorotiazida na morbiditet i mortalitet. Epidemiološka su ispitivanja pokazala da dugoročno liječenje hidrohlorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru bolesnika na Ifirmacombi s obzirom na spol i dob. Kao što je to slučaj i s drugim lijekovima koji utječu na sistem renin-angiotenzin, osobe crne rase koje boluju od hipertenzije imaju znatno slabiji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kad se irbesartan primjeni zajedno s malom dozom hidrohlorotiazida (primjerice 12,5 mg na dan), antihipertenzivni učinak u crnaca približava se učinku u drugih rasa.

Klinička efikasnost i sigurnost

Učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije irbesartana i hidrohlorotiazida kao inicijalne terapije za tešku hipertenziju (dijastolički pritisak u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg) ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u trajanju od 8 sedmica, s paralelnom skupinom. Randomizirano je ukupno 697 bolesnika, u omjeru 2:1, u skupinu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidrohlorotiazid 150 mg/12,5 mg i u skupinu koja je primala irbesartan 150 mg. Nakon jednog tjedna doze su sistemno forsirano titrirane (prije procjene odgovora na nisku dozu) na irbesartan/hidrohlorotiazid 300 mg/25 mg, odnosno irbesartan 300 mg.

Ispitivanje je uključivalo 58% muškaraca. Srednja dob bolesnika bila je 52,5 godina; 13% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a samo 2% u dobi od 75 godina ili više. Od šećerne bolesti bolovalo je 12% bolesnika, 34% ih je imalo hiperlipidemiju, a najčešće kardiovaskularno stanje bila je stabilna angina pectoris i to u 3,5% sudionika.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti udio bolesnika čiji je dijastolički krvni pritisak u sjedećem položaju bio kontroliran (< 90 mmHg) u 5. tjednu liječenja. Pri najnižoj koncentraciji lijeka u krvi, 47,2% bolesnika koji su primali kombinaciju irbesartan/hidrohlorotiazid postiglo je dijastolički pritisak < 90 mmHg, u usporedbi sa 33,2% bolesnika koji su primali irbesartan ($p < 0,0005$). Srednja početna vrijednost krvnog pritiska bila je približno 172/113 mmHg u svakoj skupini, a smanjivanje sistoličkog/dijastoličkog pritiska u sjedećem položaju u pet sedmica iznosilo je 30,8/24,0 mmHg za irbesartan/hidrohlorotiazid te 21,1/19,3 mmHg za irbesartan ($p < 0,0001$).

Vrste i incidencije nuspojava prijavljenih za bolesnike liječene kombinacijom bile su slične profilu nuspojava u bolesnika na monoterapiji. Tokom osmotjednog liječenja nije bilo prijavljenih slučajeva sinkope ni u jednoj skupini. U skupini podvrgnutoj kombiniranoj terapiji bilo je 0,6% bolesnika s hipotenzijom i 2,8% bolesnika s omaglicom kao nuspojavama, dok je taj postotak u skupini na monoterapiji iznosio 0% za hipotenziju i 3,1% za omaglicu.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička karakteristike, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati u

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Istovremena primjena hidrohlorotiazida i irbesartana ne utječe na farmakokinetiku bilo kojeg od njih.

Apsorpcija

Irbesartan i hidrohlorotiazid su oralno aktivne tvari i ne zahtijevaju biotransformaciju da bi bile djelotvorne. Nakon peroralne primjene lijeka Ifirmacombi apsolutna oralna bioraspoloživost je 60-80% za irbesartan, odnosno 50-80% za hidrohlorotiazid. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka Ifirmacombi. Vršnu koncentraciju u plazmi nakon peroralne primjene irbesartan postiže za 1,5-2 sata, a hidrohlorotiazid za 1-2,5 sata.

Distribucija

Oko 96% irbesartana veže se za proteine u plazmi sa zanemarivim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije irbesartana je 53-93 litre. Za proteine u plazmi veže se 68% hidrohlorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije iznosi 0,83-1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi u rasponu doza od 10 do 600 mg. Manje nego proporcionalan porast oralne apsorpcije uočen je pri dozama većima od 600 mg, ali mehanizam tog porasta nije poznat. Sveukupni tjelesni klirens iznosi 157-176, a bubrežni 3-3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Dinamička ravnoteža koncentracije u plazmi postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene ponovljenih doza jedanput na dan. U jednom su ispitivanju zabilježene nešto više koncentracije irbesartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom. Nije, međutim, bilo razlika u poluvijeku i nakupljanju irbesartana. Nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika. Vrijednosti AUC i Cmax irbesartana također su bile nešto veće u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih ispitanika (18 do 40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu. Srednja vrijednost poluvijeka hidrohlorotiazida u plazmi je u rasponu je od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ¹⁴C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radiokativnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima zanemariv učinak.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ¹⁴C irbesartana oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u urinu, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana. Hidrohlorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo izlučuje iz organizma putem bubrega. Najmanje 61% peroralno primijenjene doze eliminira se nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidrohlorotiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko.

Oštećena funkcija bubrega: u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

hemodijalizi farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. U bolesnika čiji je klirens kreatinina < 20 ml/min zabilježeno je da se poluvrijeme eliminacije hidrohlorotiazida povisi na 21 sat.

Oštećena funkcija jetre: u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irbesartan/hidrohlorotiazid

Potencijalna toksičnost kombinacije irbesartan/hidrohlorotiazid nakon peroralne primjene ocijenjena je na štakorima i makaki majmunima, u ispitivanjima koja su trajala do 6 mjeseci. Nije bilo toksikoloških nalaza značajnih za terapijsku primjenu u ljudi. Sljedeće promjene, zabilježene u štakora i makaki majmuna, koji su dobivali kombinaciju irbesartan/hidrohlorotiazid u dozama od 10/10 i 90/90 mg/kg/dan, također su uočene i kod pojedinačne primjene ovih lijekova i/ili su bile sekundarne sniženju krvnog pritiska (nisu zabilježene značajne toksikološke interakcije):

- promjene funkcije bubrega, karakterizirane blagim porastom razine ureje i kreatinina u serumu kao i hiperplazijom/hipertrofijom jukstaglomerularnog aparata što je izravna posljedica interakcije irbesartana s renin-angiotenzinskim sistemom;
- blago sniženje eritrocitnih parametara (eritrociti, hemoglobin, hematokrit);
- diskoloracija želuca, ulceracije i fokalna nekroza sluznice želuca primijećene su u nekoliko štakora tokom šestomjesečnog ispitivanja toksičnosti nakon doza od 90 mg/kg/dan irbesartana, 90 mg/kg/dan hidrohlorotiazida te kombinacije irbesartan/hidrohlorotiazid od 10/10 mg/kg/dan. Te promjene nisu zabilježene u makaki majmuna;
- smanjenje razine kalija u serumu koje izaziva hidrohlorotiazid djelomično je smanjeno kad se hidrohlorotiazid davao u kombinaciji s irbesartanom.

Čini se da je većina gore spomenutih učinaka povezana s farmakološkim učinkom irbesartana (blokada angiotenzin-II-inducirane inhibicije otpuštanja renina uz stimulaciju stanica koje proizvode renin) te da se pojavljuju i pri primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima. Čini se da ti nalazi nisu značajni za primjenu terapijskih doza irbesartana/ hidrohlorotiazida u ljudi.

Nije uočen teratogeni učinak na štakorima kojima je davana kombinacija irbesartana i hidrohlorotiazida u dozama koje su bile toksične za majku. U ispitivanjima na životinjama nije evaluiran učinak kombinacije irbesartana/hidrohlorotiazida na fertilitet jer nema dokaza o neželjenim učincima na fertilitet životinja ili ljudi ni irbesartana ni hidrohlorotiazida kad se primjenjuju kao monoterapija. Rezultati ispitivanja na životinjskim modelima pokazali su, međutim, da je jedan drugi antagonist receptora angiotenzina II primijenjen sam utjecao na parametre fertiliteta. Ovi nalazi su također zapaženi pri nižim dozama tog drugog antagonista angiotenzina II kad se davao u kombinaciji s hidrohlorotiazidom.

Nema dokaza o mutagenom ili klastogenom učinku kombinacije irbesartana i hidrohlorotiazida. U ispitivanjima na životinjama nije procijenjen karcinogeni potencijal kombinacije irbesartana i hidrohlorotiazida.

Irbesartan

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti ili toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U pretkliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene visoke doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje vrijednosti crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije uree i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom hipotenzivnog učinka lijeka koji dovodi do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri ≥ 10 mg/kg/dan). Sve te navedene promjene smatraju se uzrokovanim farmakološkim djelovanjem irbesartana. Ne čini se da je, pri terapijskim dozama irbesartana, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti u ljudi.

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

U ispitivanjima na mužjacima i ženjkama štakora, čak i peroralne doze irbesartana koje uzrokuju manju parentalnu toksičnost (od 50 do 650 mg/kg/dan), uključujući mortalitet pri najvišoj dozi, nisu utjecale na plodnost i reproduktivnu sposobnost. Nisu uočeni značajni učinci na broj žutih tijela, implantacija ili živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljavanje, razvoj ili reprodukciju mladunčadi. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno obilježeni irbesartan utvrđen u fetusa štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežne nakapnice, hidroureter ili potkožni edem) u fetusa štakora koji su se povukli nakon okota. Abortus ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su bile značajno toksične za majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića.

Hidrohlorotiazid

Iz nekih eksperimentalnih modela su proizašli dvosmisleni dokazi o genotoksičnom i karcinogenom učinku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

manitol
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
natrijev škroboglikolat
talk
makrogol 6000
ricinusovo ulje, hidrogenirano

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/aluminij/PVC//aluminij): 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

1.3.1	Irbesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8 .DATUM I BROJ RJEŠENJA

Ifirmacombi filmom obložena tableta 300 mg/12,5 mg, x30: 04-07.3-2-2259/25 od
20.11.2025.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA: 20.11.2025.