Sp. zn. sukls30410/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CONVERIDE 150 mg/12,5 mg potahované tablety

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CONVERIDE 150 mg/12,5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 150 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

CONVERIDE 150 mg/12,5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 39,50 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 91,5 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

CONVERIDE 150 mg/12,5 mg potahované tablety: bílé, kulaté, konvexní, potahované tablety o průměru 9,5 mm.

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg potahované tablety: růžové, konvexní, potahované tablety tvaru tobolky s půlící rýhou na jedné straně, s vyraženým "MC" na druhé straně, s rozměry 17,5 x 8 mm.

Půlící rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

CONVERIDE se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (tj. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- CONVERIDE 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;

- CONVERIDE 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku CONVERIDE 150 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují. Je-li to nutné, lze CONVERIDE podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se CONVERIDE nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

CONVERIDE není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Použití thiazidů u pacientů s poruchou funkce jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku CONVERIDE nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku CONVERIDE.

Pediatrická populace:

CONVERIDE není doporučen pro podávání dětem a dospívajícím, jelikož bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní hypokalemie, hyperkalcémie
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- Současné užívání přípravku CONVERIDE s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace (GFR) <60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - pacienti s hypovolémií: CONVERIDE vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem CONVERIDE.

Stenóza renální arterie - renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jedné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin-II. Tento účinek není u přípravku CONVERIDE doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: je-li CONVERIDE podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku CONVERIDE pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. CONVERIDE nelze podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií

Intestinální angioedém: U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém včetně irbesartanu (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba irbesartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku CONVERIDE pacientům s poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: pacienti s primárním aldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí inhibicí renin-angiotenzinového systému. Podávání přípravku CONVERIDE se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. Irbesartan může vyvolat hypoglykémii, zejména u diabetiků. U pacientů léčených inzulinem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukosy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku CONVERIDE, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální. U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikemie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hyponatremie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení. Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalemie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalemii naopak tlumit. Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku CONVERIDE může

naopak způsobit hyperkalemii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetu mellitu. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalemie. Proto je třeba při kombinacích přípravku CONVERIDE s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatremii způsobenou diuretiky nebo bránil jejímu vzniku. Deficit chloridů bývá obvykle mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcemie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezemii.

Lithium: kombinace lithia a přípravku CONVERIDE se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.5). Stejně jako po podání jiných antihypertenziv by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Choroidální efuze, akutní myopie a akutní sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Hydrochlorothiazid je sulfonamid - při jeho užívání byly dosud hlášeny pouze jednotlivé případy akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

Nemelanomové kožní nádory: Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární

dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita: po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek CONVERIDE vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku CONVERIDE může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergních blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidovým diuretikem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky obsahující aliskiren nebo inhibitory ACE: Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím u irbesartanu hlášeny velmi vzácně. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku CONVERIDE. Kombinace lithia a přípravku CONVERIDE není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je podání této kombinace nezbytné, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalemii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxativa, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotenzinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je CONVERIDE podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit

(např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty Cmax a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány současně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích není farmakokinetika irbesartanu hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9 jako je rifampicin na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími látkami:

Alkohol: může se vyskytnout zesílení ortostatické hypotenze.

Antidiabetika (perorální a inzulíny): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4).

Cholestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu. CONVERIDE by se měl užívat nejméně jednu hodinu před nebo čtyři hodiny po užití těchto léčivých přípravků.

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalemie.

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalemie nebo hypomagnezemie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4).

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika.

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití.

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován.

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, může být nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na alopurinol.

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitaminem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a podle toho je nutno upravit dávkování vápníku.

Karbamazepin: současné užívání karbamazepinu a hydrochlorothiazidu bylo spojeno s rizikem symptomatické hyponatremie. Při současném podávání těchto látek je nutno monitorovat elektrolyty. Pokud je to možné, měla by se použít jiná třída diuretik.

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRA), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRA není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečností profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRA musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRA během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Je k dispozici pouze omezená zkušenost s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště během jeho prvního trimestru. Údaje ze studií na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může mít jeho použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství za následek zhoršení feto-placentární perfúze a způsobit u plodu nebo novorozence reakce jako ikterus, porušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku poklesu objemu plazmy a hypoperfúze placenty bez pozitivního účinku na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nemá používat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných případů, kdy nelze použít jinou léčbu.

Vzhledem k tomu, že CONVERIDE obsahuje hydrochlorothiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku CONVERIDE během kojení, CONVERIDE se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy mohou ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu snižovat produkci mléka. Užívání CONVERIDE v období kojení se nedoporučuje. Pokud se CONVERIDE během kojení užívá, mají být dávky co nejnižší.

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by CONVERIDE ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid

V placebem kontrolovaných studiích se nežádoucí účinky vyskytly u 29,5 % pacientů z 898 pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni různými dávkami irbesartanu/hydrochlorothiazidu (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závratě (5,6 %), únava (4,9 %), nauzea/zvracení (1,8 %) a abnormální močení (1,4 %). Navíc byl ve studiích také často pozorován zvýšený obsah močovinového dusíku v krvi (BUN) (2,3 %), kreatinkinázy (1,7 %) a kreatininu (1,1 %).

Tabulka č. 1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: Velmi časté: (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné: (< 1/10 000). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č. 1 Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení		
Vyšetření	Časté	vzestup dusíku močoviny v krvi (BUN), kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté	pokles draslíku a sodíku v séru
Srdeční poruchy	Méně časté	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
Poruchy nervového systému	Časté	závratě
	Méně časté	ortostatické závratě
	Není známo	bolesti hlavy
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	tinnitus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	kašel

Tabulka č. 1 Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení		
Gastrointestinální poruchy	Časté	nauzea/zvracení
	Méně časté	průjem
	Není známo	dyspepsie, dysgeusie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	abnormální močení
	Není známo	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	otoky končetin
	Není známo	arthralgie, myalgie
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	hyperkalemie
Cévní poruchy	Méně časté	návaly horka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	únava
Poruchy imunitního systému	Není známo	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	žloutenka
	Není známo	hepatitida, abnormální jaterní funkce
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	sexuální dysfunkce, změny libida

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi irbesartanu/hydrochlorothiazidu. Tabulky č. 2 a č. 3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku s irbesartanem/hydrochlorothiazidem.

Tabulka č. 2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu		
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	anémie, thrombocytopenie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	bolest na hrudi
Poruchy imunitního systému	Není známo	anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	hypoglykemie
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	intestinální angioedém

Tabulka č. 3 Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorothiazidu		
Vyšetření	Není známo	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalemie a hyponatremie, viz bod 4.4), hyperurikemie, glykosurie, hyperglykémie,

Tabulka č. 3 Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorothiazidu		
		vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
Srdeční poruchy	Není známo	srdeční arytmie
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropenie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie
Poruchy nervového systému	Není známo	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
Poruchy oka	Není známo	přechodné poruchy vidění, xantopsie, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu, choroidální efuze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
Gastrointestinální poruchy	Není známo	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	slabost, svalový spasmus
Cévní poruchy	Není známo	posturální hypotenze
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	horečka
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
Psychiatrické poruchy	Není známo	deprese, poruchy spánku
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem CONVERIDE. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice naznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalemie může vyvolat svalové spasmy a/nebo zhoršit srdeční arytmie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu-II, kombinace; ATC kód: C09DA04

Mechanismus účinku

CONVERIDE je kombinací antagonisty receptoru pro angiotenzin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonista receptoru pro angiotenzin-II (subtyp AT1). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotenzinu-II zprostředkované AT1 receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotenzinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotenzin-II (AT1) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotenzinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotenzin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání blokádou renin-angiotenzin aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu

se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6–12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3–6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24-hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mm Hg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem irbesartanu/hydrochlorothiazidu 150 mg/12,5 mg 100 %. Při měření manžetovým tonometrem během návštěv v ordinaci dosahoval u irbesartanu/hydrochlorothiazidu 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68 % maximálního účinku a u irbesartanu/hydrochlorothiazidu 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76 % maximálního účinku. Tento 24-hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1–2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6–8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku CONVERIDE nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na irbesartan/hydrochlorothiazid není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost irbesartanu/hydrochlorothiazidu jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (SeDBP) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnu byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58 % mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13 % bylo ≥ 65 let a pouze 2 % pacientů bylo ≥ 75 let. 12 % pacientů byli diabetici, 34 % mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5 % účastníků.

Primárním cílem studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž byl v týdnu 5 léčby stanoven SeDBP (SeDBP < 90 mmHg). 47,2 % pacientů užívajících kombinaci dosáhlo SeDBP v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2 %pacientů užívajících irbesartan (p= 0,0005). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 172/113 mmHg v každé léčené skupině a po pěti týdnech byl pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan (p < 0,0001).

Typy a frekvence incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6 % pacientů na kombinaci a u 0 % pacientů na monoterapii a závratě u 2,8 % pacientů na kombinaci a u 3,1 % pacientů na monoterapii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ (≥50 000 mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání ovlivněna.

Absorpce

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání irbesartanu/hydrochlorothiazidu činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60–80 % a hydrochlorothiazidu 50–80 %. Potrava nemá na biologickou dostupnost irbesartanu/hydrochlorothiazidu vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5–2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1–2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Distribuce

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96 %, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53–93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68 % a jeho distribuční objem činí 0,83–1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157–176, resp. 3,0–3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11–15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20 %). V jedné studii byly u pacientek s hypertenzí zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18–40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5–15 hodin.

Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80–85 % radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6 %). Studie in vitro ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání 14C irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Minimálně 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid

Potenciální toxicita kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po perorálním podání byla hodnocena na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné toxikologické

nálezy relevantní k terapeutickému použití u člověka. Následující změny, pozorované na potkanech a makacích, kterým byla podávána kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid v dávkách 10/10 a 90/90 mg/kg/den, byly rovněž zaznamenány při podávání jednoho z léčivých přípravků samostatně a/nebo byly důsledkem poklesu krevního tlaku (žádné signifikantní toxikologické interakce nebyly pozorovány):

- změny na ledvinách, charakterizované mírným vzestupem sérové urey a kreatininu a hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárního aparátu, které jsou přímým důsledkem interakce irbesartanu s renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem
- mírný pokles v hodnotách erytrocytů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit)
- barevné změny žaludku, vředy a ložiskové nekrózy žaludeční sliznice byly pozorovány u několika potkanů v šestiměsíční toxikologické studii s irbesartanem v dávce 90 mg/kg/den, hydrochlorothiazidem v dávce 90 mg/kg/den a kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid v dávce 10/10 mg/kg/den. U makaků tyto změny pozorovány nebyly.
- pokles draslíku v séru způsobený hydrochlorothiazidem. Tomuto poklesu se částečně zabránilo podáváním v kombinaci s irbesartanem.

Většina výše uvedených účinků je zjevně důsledkem farmakologické aktivity irbesartanu (blokáda angiotenzinem-II-indukované inhibice uvolňování reninu se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytuje se rovněž u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Nezdá se, že by tyto nálezy byly relevantní pro terapeutické použití kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid u člověka.

Při podávání kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o negativním vlivu samostatně podávaného irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu na fertilitu zvířat nebo lidí, nebyly příslušné studie pro kombinaci na zvířatech prováděny. Nicméně je známo, že jiný antagonista angiotenzinu-II ovlivňuje při podávání zvířatům v monoterapii parametry fertility. Obdobné výsledky byly nalezeny u této látky i při podávání v nižších dávkách v kombinaci s hydrochlorothiazidem.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Irbesartan

Při použití klinicky relevantních dávek nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo ovlivnění cílových orgánů. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/den u potkanů a ≥ 100 mg/kg/den u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Velmi vysoké dávky (≥500 mg/kg/den) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg/den, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by při terapeutickém dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní. Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných pánviček, hydroureter a podkožní edémy) u fétů potkanů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časné resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly.

Hydrochlorothiazid

V některých experimentálních modelech byly nalezeny nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelosy E 468

Mikrokrystalická celulosa E 460

Magnesium-stearát E 572

Potah tablety

Hypromelosa E 464

Monohydrát laktosy

Makrogol 6000

Oxid titaničitý E 171

Červený oxid železitý E 172 (pouze pro sílu 300 mg/12,5 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Pokud je výrobek balen v neprůhledných PVC/PVDC-hliníkových blistrech: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Pokud je výrobek zabalen v průhledné PVC/PE/PVDC-hliníkových blistrech: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny v průhledných PVC/PE/PVDC-hliníkových blistrech nebo neprůhledných PVC/PVDC-hliníkových blistrech.

Dostupné velikosti balení jsou: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

CONVERIDE 150 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/256/14-C

CONVERIDE 300 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/257/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 7. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 7. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 1. 2025