

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.)

## **IRBEPRESS PLUS** *(Irbesartan & Hydrochlorothiazide)*

### **1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IRBEPRESS PLUS

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Οι δραστικές ουσίες είναι η ιρβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε δισκίο:  
IRBEPRESS PLUS (150+12,5) mg περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης,  
IRBEPRESS PLUS (300+12,5) mg περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης και  
IRBEPRESS PLUS (300+25) mg περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία: IRBEPRESS PLUS (150+12,5) mg, IRBEPRESS PLUS (300+12,5) mg  
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: IRBEPRESS PLUS (300+25) mg

Όλα τα δισκία IRBEPRESS PLUS είναι ροζ, επιμήκη με χαραγή στη μια πλευρά.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

#### **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το IRBEPRESS PLUS μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς

συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- IRBEPRESS PLUS (150+12,5) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- IRBEPRESS PLUS (300+12,5) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιβεσαρτάνη 300 mg ή με IRBEPRESS PLUS (150+12,5) mg.
- IRBEPRESS PLUS (300+25) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με IRBEPRESS PLUS (300+12,5) mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το IRBEPRESS PLUS μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 4.5).

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το IRBEPRESS PLUS δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: το IRBEPRESS PLUS δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του IRBEPRESS PLUS σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι ασθενείς: καμία προσαρμογή της δοσολογίας του IRBEPRESS PLUS δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς: η χρήση του IRBEPRESS PLUS δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά.

### **4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1) ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαϊμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση

### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Υπόταση - Ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο: το IRBEPRESS PLUS έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή,

διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με IRBEPRESS PLUS.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας - Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το IRBEPRESS PLUS, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν χορηγείται το IRBEPRESS PLUS σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του IRBEPRESS PLUS σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το IRBEPRESS PLUS δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το IRBEPRESS PLUS σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του IRBEPRESS PLUS.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις: θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο IRBEPRESS PLUS, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών: όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός

προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένου και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια και υποχλωριαιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η oligουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του IRBEPRESS PLUS, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το IRBEPRESS PLUS (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρίαμια που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένα. Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με IRBEPRESS PLUS δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δοκιμασία anti-doping: η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, oligουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθριματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε

παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία A (UVA).

**Κύηση:** Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.**

**Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα:** η αντιυπερτασική δράση του IRBEPRESS PLUS μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδοαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Λίθιο:** έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το IRBEPRESS PLUS. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και IRBEPRESS PLUS δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

**Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο:** η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (δηλαδή άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού:** συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το IRBEPRESS PLUS μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης: τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες,, Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το IRBEPRESS PLUS πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τα θειαζιδικά ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την

υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδένη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελαττώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6. Χορήγηση κατά τη κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση:**

Η χρήση AIPRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των AIPRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIPRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIPRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIPRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIPRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIPRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα θειαζίδια διαπερνούν το φραγμό του πλακούντα και εμφανίζονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Είναι δυνατόν να προκαλέσουν μια μείωση της διάχυσης μέσω του πλακούντα, διαταραχές στους ηλεκτρολύτες του εμβρύου και πιθανόν και άλλες αντιδράσεις που έχουν εκδηλωθεί σε ενήλικες. Με θεραπεία της μητέρας με θειαζίδια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεογνικής θρομβοκυτταροπενίας, ή εμβρυϊκού ή νεογνικού ίκτερου. Επειδή το IRBEPRESS PLUS περιέχει υδροχλωροθειαζίδιο, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

Γαλουχία: Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του IRBEPRESS PLUS κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το IRBEPRESS PLUS δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το IRBEPRESS PLUS είναι απίθανο να επηρεάζει αυτή την ικανότητα. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.



#### 4.8. *Ανεπιθύμητες ενέργειες:*

##### Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης:

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει ορισθεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές\*

<i>Έρευνες:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη

<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Μη γνωστές:	ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

\* Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που διαπιστώθηκαν από αυθόρμητες αναφορές περιγράφεται ως "μη γνωστή"

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το IRBEPRESS PLUS. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του IRBEPRESS PLUS ξεχωριστά.

---

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιβεσαρτάνης**

---

<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
---	-------------	----------------

---

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ανεξαρτήτως συσχέτισης με το φαρμακευτικό προϊόν) που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατρίαμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
Καρδιακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
Οφθαλμικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
Αγγειακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Μη γνωστές:	πυρετός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Μη γνωστές:	ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
Ψυχιατρικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης

#### 4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το IRBEPRESS PLUS. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα

περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδοαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιρβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαίμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός ATC: C09DA04**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:**

Το IRBEPRESS PLUS είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, της ιρβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιρβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιρβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιρβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιρβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης, η

συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δοσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεων τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίσθηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι ο συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (150+12,5) mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (150+12,5) mg και (300+12,5) mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδη, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το IRBEPRESS PLUS, το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την

υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο IRBEPRESS PLUS, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mm Hg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμία ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες :**

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος

χορήγηση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για την ιβεσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδα αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και C<sub>max</sub> ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση <sup>14</sup>C ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι η γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισόένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση. Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση <sup>14</sup>C ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδα δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδα διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν

πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

### 5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας:

Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη: η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/ υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη-II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.



Ιρβεσαρτάνη: δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιρβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/ υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιρβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/ υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης. Μελέτες σε πειραματόζωα με ιρβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόιμη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

Υδροχλωροθειαζίδη: αν και βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενοτοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα, εντούτοις η εκτεταμένη εμπειρία του ανθρώπου με την υδροχλωροθειαζίδη δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησής του και της αύξησης νεοπλασιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος Εκδόχων:**

IRBEPRESS PLUS (150+12,5) mg: isomalt, silicified microcrystalline cellulose, croscarmellose, magnesium stearate, red ferric oxide E172

IRBEPRESS PLUS (300+12,5) mg: isomalt, silicified microcrystalline cellulose, croscarmellose, magnesium stearate, red ferric oxide E172

IRBEPRESS PLUS (300+25) mg: isomalt, silicified microcrystalline cellulose, croscarmellose, magnesium stearate, red ferric oxide E172, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, red iron oxide, black iron oxide

### **6.2. Ασυμβατότητες:**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής:**

2 χρόνια.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία IRBEPRESS PLUS (150+12,5) mg και IRBEPRESS PLUS (300+12,5) mg διατίθενται σε συσκευασία : κουτί των 30 δισκίων σε PVC/Aluminium foil blisters ( blisters 3x10). Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθεται επίσης συσκευασία : κουτί των 90 δισκίων (blisters 9x10) .

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία IRBEPRESS PLUS (300+25) mg διατίθενται σε συσκευασία : κουτί των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε PVC/Aluminium foil blisters ( blisters 3x10). Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθεται επίσης συσκευασία : κουτί των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (blisters 9x10).

### **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

**AURORA PHARMACEUTICALS AE**

Έβρου 4 και Μεσσηνίας 2,

153 44 Γέρακας Αττικής

Τηλ.: 210 61 35 564

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:**

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**