SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Co-Irda®, 150 mg/12,5 mg, film tablete
Co-Irda®, 300 mg/12,5 mg, film tablete
Co-Irda®, 300 mg/25 mg, film tablete

INN: irbesartan/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Co-Irda, 150 mg/12,5 mg, film tablete

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana (u obliku irbesartan-hidrohlorida) i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom je laktoza. Jedna film tableta sadrži 45 mg laktoze.

Co-Irda, 300 mg/12,5 mg, film tablete

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartan-hidrohlorida) i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom je laktoza. Jedna film tableta sadrži 90 mg laktoze.

Co-Irda, 300 mg/25 mg, film tablete

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartan-hidrohlorida) i 25 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom je laktoza. Jedna film tableta sadrži 90 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Co-Irda, 150 mg/12,5 mg, film tablete
Ovalne, bikonveksne film tablete ružičaste boje sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Co-Irda, 300 mg/12,5 mg, film tablete
Ovalne, bikonveksne film tablete ružičaste boje sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Co-Irda, 300 mg/25 mg, film tablete
Ovalne, bikonveksne film tablete ljubičasto-ružičaste boje sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija je indikovana za lečenje odraslih osoba čiji krvni pritisak nije na adekvatan način regulisan primenom samo irbesartana ili samo hidrohlortiazida (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Co-Irda se uzima jednom dnevno sa ili bez hrane.

Može se preporučiti titriranje doze pojedinačnim aktivnim supstancama (tj. irbesartanom i hidrohlortiazidom).
Direktan prelaz sa monoterapije na fiksnu kombinaciju se može razmotriti u slučajevima kada je to klinički opravdano:
- lek Co-Irda 150 mg/12,5 mg se može propisati pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno regulisan samo hidrohlortiazidom ili samo irbesartanom od 150 mg.
- lek Co-Irda 300 mg/12,5 mg se može propisati pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno regulisan irbesartanom od 300 mg ili Co-Irda 150 mg/12,5 mg film tabletama.
- lek Co-Irda 300 mg/25 mg se može propisati pacijentima čiji krvni pritisak nije adekvatno regulisan lekom Co-Irda 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana i 25 mg hidrohlortiazida jedanput na dan.

Kada je neophodno, lek Co-Irda se može primeniti zajedno sa još nekim antihipertenzivnim lekom (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije
Oštećenje funkcije bubrega
Usled prisustva hidrohlortiazida, u sastavu leka, lek Co-Irda se ne preporučuje pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Kod ovih pacijenata, diuretici Henleove petlje imaju prednost u odnosu na tiazide. Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kod kojih je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Lek Co-Irda nije indikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Tiazide treba propisivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doza leka Co-Irda kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija
Ne preporučuje se primena kod dece i adolescenata, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na druge derivate sulfonamida (hidrohlortiazid spada u sulfonamide).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza.

• Istovremena primena leka Co-Irda sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija < 60 ml/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipotenzija, pacijenti sa hipovolemijom
Lek Co-Irda retko dovodi do simptomatske hipotenzije kod pacijenata sa hipertenzijom bez drugih faktora rizika za hipotenziju. Simptomatska hipotenzija se može javiti kod pacijenata sa smanjenim volumenom i/ili nedostatkom natrijuma usled intenzivne diuretske terapije, dijete sa smanjenim unosom soli, dijareje ili povraćanja. Ova stanja treba korigovati pre započinjanja terapije lekom Co-Irda.

Stenoza bubrežne arterije, renovaskularna hipertenzija
Postoji povećan rizik od pojave teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se pacijentima sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega daju ACE inhibitori ili antagonisti angiotenzin II receptora. Sličan uticaj treba očekivati i pri primeni leka Co-Irda, iako za sada još uvek nije zabeležen.

Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega
Pri primeni leka Co-Irda kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Nema iskustava vezanih za primenu leka Co-Irda kod pacijenata kojima je nedavno transplantiran bubreg. Lek Co-Irda ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega može se javiti azotemija povezana sa tiazidnim diureticima. Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min. Ipak, kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min ali < 60 ml/min), ovu fiksnu kombinaciju treba primenjivati uz oprez.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)
Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvojna blokada RAAS kombinovanom primenom ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena se prema tome ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ukoliko se terapija dvojnom blokadom ipak smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovoditi samo pod nadzorom specijaliste i treba da bude praćena čestim i pažljivim praćenjem funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora ne treba primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Oštećenje funkcije jetre
Tiazide treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili progresivnim hepatičnim oboljenjem, s obzirom na to da male promene u balansu tečnosti i elektrolita mogu precipitirati hepatičnu komu. Nema kliničkog iskustva u primeni leka Co-Irda kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i pri primeni drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam
Pacijenti sa primarnim aldosteronizmom generalno neće reagovati na antihipertenzivne lekove čiji je mehanizam dejstva inhibicija renin-angiotenzin sistema. Zbog toga se primena leka Co-Irda ne preporučuje.

Metabolička i endokrina dejstva
Terapija tiazidima može smanjiti toleranciju glukoze. Latentni dijabetes melitus može da se manifestuje tokom terapije tiazidima. Irbesartan može da indukuje hipoglikemiju, naročito kod pacijenata sa dijabetesom. Kod pacijenata koji se leče insulinom ili antidijabeticima treba razmotriti kontrolu koncentracije glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih hipoglikemika (videti odeljak 4.5).

Povećanje vrednosti holesterola i triglicerida se može javiti usled terapije tiazidima; međutim, pri dozi od 12,5 mg zabeleženi su minimalni ili nije bilo nikakvih efekata.
Kod nekih pacijenata na terapiji tiazidima može doći do pojave hiperurikemije ili gihta.

Poremećaj ravnoteže elektrolita
Kod svih pacijenata koji su na terapiji diureticima treba sprovesti periodično određivanje elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tečnosti ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremijska alkaloza). Znakovi upozorenja za pojavu poremećaja ravnoteže tečnosti ili elektrolita su suva usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, uznemirenost, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se hipokalemija može razviti pri primeni tiazidnih diuretika, istovremena primena irbesartana može smanjiti hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, sa intenzivnom diurezom, kod pacijenata koji ne unose adekvatne količine elektrolita i kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima ili ACTH. Obrnuto, usled dejstva irbesartana (komponente leka Co-Irda), može se javiti hiperkalemija, posebno u prisustvu oštećenja funkcije bubrega i/ili srčane insuficijencije i dijabetesa. Preporučuje se adekvatno praćenje koncentracije kalijuma u serumu kod pacijenata sa faktorima rizika. Diuretici koji štede kalijum, sredstva za nadoknadu kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum, treba primenjivati uz oprez tokom terapije lekom Co-Irda (videti odeljak 4.5).
Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprečava hiponatremiju izazvanu diureticima. Deficit hlorida je generalno blag i ne zahteva terapiju.
Tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcijuma i izazvati intermitentni i blagi porast koncentracije kalcijuma u serumu, u odsustvu poznatih poremećaja metabolizma kalcijuma. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz latentnog hiperparatireoidizma. Tiazide treba isključiti pre izvođenja testova za funkciju paratiroidnih žlezda.
Za tiazide je pokazano da povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može dovesti do hipomagnezemije.

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je kod pacijenata lečenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lek Co-Irda (videti odeljak 4.8). Kod tih pacijenata se manifestovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i dijareja. Simptomi su se povukli nakon prekida primene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnostikuje intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primenu leka Co-Irda i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litijum
Istovremena upotreba litijuma i leka Co-Irda se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Anti-doping testovi
Hidrohlortiazid u leku Co-Irda može dati pozitivan rezultat pri anti-doping testiranju.

Opšta upozorenja
Kod pacijenata čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega zavise uglavnom od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (npr. pacijenti sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom ili oboljenjem bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), terapija ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora koji utiču na ovaj sistem, povezana je sa akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili retko akutnom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.5). Kao i pri primeni drugih antihipertenzivnih lekova, prekomerno sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskom miokardiopatijom ili ishemijskim kardiovaskularnim oboljenjem, može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.
Reakcije preosetljivosti na hidrohlortiazid se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez alergija i bronhijalne astme u anamnezi, ali je veća verovatnoća da će se javiti kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom.
Pri primeni tiazidnih diuretika, zapažena je pojava egzacerbacije ili aktivacije sistemskog lupusa eritematozusa.

Pri primeni tiazidnih diuretika, zapaženi su slučajevi fotosenzitivnih reakcija (videti odeljak 4.8). Ukoliko dođe do pojave fotosenzitivnih reakcija, preporučuje se prekid terapije. Ako se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih delova od sunčeve svetlosti ili veštačkog UVA zračenja.

Trudnoća
Terapiju antagonistima angiotenzin II receptora ne treba započinjati u trudnoći. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba usmeriti na antihipertenzivne lekove koji imaju potvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći, sem ako se kontinuirana primena inhibitora angiotenzin II receptora ne smatra esencijalnom.
Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti terapiju drugim antihipertenzivnim lekovima (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Efuzija horoidee, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog ugla
Lekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije horoidee uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Iako je hidrohlortiazid sulfonamid, kod njegove primene do sada su prijavljeni samo izolovani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrine vida ili bola u oku, a obično se javljaju od nekoliko sati do nekoliko nedelja nakon početka lečenja. Akutni glaukom zatvorenog ugla koji se ne leči može prouzrokovati trajan gubitak vida. Primarno lečenje je prekid primene leka što je pre moguće. Ako se očni pritisak i dalje ne može staviti pod kontrolu, možda će biti potrebno razmotriti hitno lečenje lekovima ili hiruršku terapiju. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u istoriji bolesti (videti odeljak 4.8).

Nemelanomski kancer kože
Povećani rizik od nemelanomskog kancera kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih ćelija (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlortiazidu (HCTZ) zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Danskom nacionalnom registru za kancer.

Fotosenzibilišuće dejstvo hidrohlortiazida moglo bi da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC. Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijentima je potrebno savetovati moguće preventivne mere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimizacije rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe, kod pacijenata koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primene hidrohlortiazida (videti takođe odeljak 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidrohlortiazida zabeleženi su vrlo retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidrohlortiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, povišenu telesnu temperaturu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primenu leka Co-Irda i primeniti odgovarajuće lečenje. Hidrohlortiazid ne treba davati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidrohlortiazida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Lek Co-Irda sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.
Lek Co-Irda sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno suštinski su „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Drugi antihipertenzivni lekovi
Antihipertenzivno dejstvo leka Co-Irda može biti pojačano istovremenom primenom drugih antihipertenzivnih lekova. Irbesartan i hidrohlortiazid (u dozama do 300 mg irbesartana i 25 mg

hidrohlortiazida) su bezbedno primenjivani sa drugim antihipertenzivnim lekovima, uključujući blokatore kalcijumskih kanala i beta-adrenergičke blokatore. Prethodna terapija velikim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije pri započinjanju terapije irbesartanom sa ili bez tiazidnih diuretika, ukoliko se nedostatak volumena prethodno ne koriguje (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori
Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kroz kombinovanu primenu ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena udružena sa povećanom učestalošću pojave neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena renalna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u odnosu na primenu pojedinačnog leka koji deluje na nivou RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Litijum
Pri istovremenoj primeni sa ACE inhibitorima zapažen je reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i toksičnost. Za sada su slični efekti veoma retko zapaženi pri primeni irbesartana. Štaviše, renalni klirens litijuma je smanjen dejstvom tiazida, tako da je rizik od toksičnosti litijuma povećan pri primeni leka Co-Irda. Zato se istovremena upotreba litijuma i leka Co-Irda ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ako se ova kombinacija smatra neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Preparati koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu
Uticaj hidrohlortiazida na smanjenje koncentracije kalijuma u serumu je oslabljen dejstvom irbesartana koji štedi kalijum. Međutim, očekuje se da ovaj uticaj hidrohlortiazida na koncentraciju kalijuma u serumu bude pojačan istovremenom primenom sa ostalim lekovima koji dovode do gubitka kalijuma i hipokalemije (npr. kaliuretički diuretici, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrijum). Obrnuto, na osnovu iskustva sa primenom lekova koji smanjuju aktivnost renin-angiotenzin sistema, istovremena primena diuretika koji štede kalijum, preparata za nadoknadu kalijuma, zamena za so koje sadrže kalijum ili drugih preparata koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin natrijum), može dovesti do porasta koncentracije kalijuma u serumu. Preporučuje se adekvatno praćenje koncentracije kalijuma u serumu kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

Preparati na koje utiču poremećaji koncentracije kalijuma u serumu
Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu kada se lek Co-Irda primenjuje istovremeno sa preparatima na koje utiču promene koncentracije kalijuma u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
Pri istovremenoj primeni antagonista angiotenzin II receptora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (tj. selektivnih inhibitora COX-2, acetilsalicilne kiseline (> 3 g/dan) i neselektivnih NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva.
Kao i pri primeni ACE inhibitora, istovremena primena antagonista angiotenzin II receptora i NSAIL može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju i porast koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već postojećom smanjenom bubrežnom funkcijom. Zato se ova kombinacija treba primenjivati uz oprez, posebno kod osoba starije životne dobi. Potrebno je adekvatno hidrirati pacijente i pratiti im funkciju bubrega nakon započinjanja istovremene terapije, a zatim i periodično.

Repaglinid
Irbesartan može da inhibira transportera organskih anjona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrednost C_{max} i 1,3 puta vrednost AUC repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primenjivao 1 sat pre repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva leka primenjivala istovremeno. Iz tog razloga će možda biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika kao što je repaglinid (videti odeljak 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana
U kliničkim studijama, hidrohlortiazid nije imao uticaja na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metaboliše putem CYP2C9, a u manjoj meri glukuronidacijom. Nisu zapažene nikakve značajne

farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni irbesartana i varfarina, koji se takođe metaboliše putem CYP2C9. Dejstva induktora CYP2C9, kao što je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartana nisu procenjena. Farmakokinetika digoksina se ne menja pri istovremenoj primeni sa irbesartanom.

Dodatne informacije o interakcijama hidrohlortiazida
Pri istovremenoj primeni sa sledećim lekovima može doći do pojave interakcija:
Alkohol: može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.
Antidijabetici (oralni preparati i insulin): može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika (videti odeljak 4.4).
Holestiramin i smole holestipola: resorpcija hidrohlortiazida je smanjena u prisustvu anjonskih smola. Zato lek Co-Irda treba uzeti najmanje jedan sat pre ili četiri sata posle primene ovih lekova.
Kortikosteroidi, ACTH: može doći do poremećaja elektrolita, posebno hipokalemije.
Glikozidi digitalisa: hipokalemija ili hipomagnezemija izazvana tiazidima može da dovede do pojave aritmija indukovanih digitalisom (videti odeljak 4.4).
Nesteroidni antiiflamatorni lekovi: kod nekih pacijenata, primena NSAIL može dovesti do smanjenja diuretskog, natriuretskog i antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika.
Presorni amini (npr. noradrenalin): dejstvo presornih amina može biti smanjeno, ali nedovoljno da bi se onemogućilo njihovo dejstvo.
Nedepolarizujući miorelaksanti (npr. tubokurarin): dejstvo nedepolarizujućih miorelaksanata može biti potencirano hidrohlortiazidom.
Lekovi protiv gihta: može biti potrebno prilagođavanje doziranja lekova protiv gihta, s obzirom na to da hidrohlortiazidi mogu povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istovremena primena sa tiazidnim diureticima može povećati mogućnost pojave reakcija preosetljivosti na alopurinol.
Soli kalcijuma: tiazidni diuretici mogu povećati koncentraciju kalcijuma u serumu usled smanjenog izlučivanja. Ako je neophodna primena suplemenata kalcijuma ili lekova koji štede kalcijum (npr. terapija vitaminom D), potrebno je pratiti koncentraciju kalcijuma u serumu i shodno tome prilagođavati doziranje kalcijuma.
Karbamazepin: istovremena primena karbamazepina i hidrohlortiazida je udružena sa rizikom od nastanka simptomatske hiponatremije. Tokom istovremene primene treba pratiti koncentracije elektrolita. Ukoliko je moguće, treba primenjivati diuretik druge farmakološke grupe.
Druge interakcije: hiperglikemijsko dejstvo beta-blokatora i diazoksida može biti pojačano primenom tiazida. Antiholinergički agensi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidnih diuretika smanjivanjem gastrointestinalnog motiliteta i brzinom pražnjenja želuca. Tiazidi mogu povećati rizik od pojave neželjenih reakcija usled primene amantadina. Tiazidi mogu smanjiti renalnu ekskreciju citotoksičnih lekova (npr. ciklofosfamida, metotreksata) i potencirati njihova mijelosupresivna dejstva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti angiotenzin II receptora

Primena antagonista angiotenzin II receptora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena antagonista angiotenzin II receptora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenosti nakon primene ACE inhibitora u prvom trimestru trudnoće, nisu konačni; ipak, malo povećanje rizika se ne može isključiti. S obzirom na to da još uvek nema kontrolisanih epidemioloških podataka o riziku od primene antagonista angiotenzin II receptora, može se očekivati sličan rizik za ovu grupu lekova. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba usmeriti na druge antihipertenzivne lekove koji imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći, osim ukoliko se kontinuirana primena antagonista angiotenzin II receptora ne smatra esencijalnom. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i započeti terapiju drugim lekovima.

Primena antagonista angiotenzin II receptora u drugom i trećem trimestru dovodi do humane fetotoksičnosti (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, kasna osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).
Ako su antagonisti angiotenzin II receptora primenjeni u drugom trimestru trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lobanje.
Novorođenčad majki koje su bile na terapiji antagonistima angiotenzin II receptora, treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (takođe videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid
Postoji ograničeno iskustvo sa hidrohlortiazidom tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Nema dovoljno podataka iz studija na životinjama.
Hidrohlortiazid prolazi placentalnu barijeru. Na osnovu mehanizma dejstva hidrohlortiazida njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra može smanjiti feto-placentalnu perfuziju i može izazvati fetalne i neonatalne efekte kao što su ikterus, poremećaj elektrolitne ravnoteže i trombocitopenija.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati za lečenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez povoljnog terapijskog dejstva na tok bolesti.
Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u terapiji esencijalne hipertenzije kod trudnica izuzev u retkim slučajevima kada se ne može primeniti druga terapija.
S obzirom da lek Co-Irda sadrži hidrohlortiazid, ne preporučuje se njegova primena tokom prvog trimestra trudnoće. Prelazak na drugu, odgovarajuću, terapiju treba obaviti pre planirane trudnoće.

Dojenje

Antagonisti angiotenzin II receptora
S obzirom da nema raspoloživih podataka o primeni leka Co-Irda tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primena, već se savetuje prelazak na antihipertenzivne lekove čiji je bezbednosni profil tokom dojenja potvrđen, posebno ako se radi o novorođenčetu ili nedonoščetu.
Nije poznato da li se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju putem majčinog mleka.
Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci na pacovima su pokazali da postoji ekskrecija irbesartana ili njegovih metabolita putem mleka (za detalje videti odeljak 5.3).

Hidrohlortiazid
Hidrohlortiazid se izlučuje putem majčinog mleka u malim količinama. Tiazidni diuretici u većim dozama izazivaju intenzivnu diurezu i time mogu inhibirati stvaranje mleka. Primena leka Co-Irda tokom dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se lek ipak primenjuje u ovom periodu treba primenjivati što je moguće manje doze.

Plodnost
Irbesartan nije imao uticaj na plodnost tretiranih pacova i njihovo potomstvo sve do primene doza koje indukuju prve znakove toksičnosti kod roditelja (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu svojih farmakodinamskih svojstava, mala je verovatnoća da će lek Co-Irda uticati na ove sposobnosti. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama, treba uzeti u obzir da se prilikom lečenja hipertenzije, mogu javiti vrtoglavica i zamor.

4.8. Neželjena dejstva

Kombinacija irbesartana i hidrohlortiazida

Od 898 pacijenata sa hipertenzijom koji su primali različite doze irbesartana/hidrohlortiazida (od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontrolisanim studijama, kod 29,5% pacijenata su ispoljena neželjena dejstva. Najčešće prijavljena neželjene reakcije bile su vrtoglavica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i patološko mokrenje (1,4%). Takođe, u kliničkim ispitivanjima često su

zabeležena povećanja koncentracije azota iz uree u krvi (engl. *blood urea nitrogenazota*, BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U tabeli 1 su prikazana neželjena dejstva na osnovu spontanog prijavljivanja u placebom kontrolisanih studija.

Neželjena dejstva klasifikovana prema sistemima organa i učestalosti javljanja mogu biti: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10 000 do < 1/1000) i veoma retko (< 1/10 000), uključujući i izolovane slučajeve. U okviru svake grupe neželjene reakcije su navedene prema ozbiljnosti, od veće ka manjoj.

Tabela 1: Neželjene reakcije u placebo kontrolisanim studijama i spontano prijavljivanje		
Ispitivanja	Često	Povećanje koncentracije azota iz uree (BUM), kreatinina i kreatin kinaze u krvi
	Povremeno	Smanjenje koncentracije kalijuma i natrijuma u serumu
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
Poremećaji nervnog sistema	Često	Vrtoglavica
	Povremeno	Ortostatska vrtoglavica
	Nepoznato	Glavobolja
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznato	Tinitus
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznato	Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina/povraćanje
	Povremeno	Dijareja
	Nepoznato	Dispepsija, disgeuzija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Neuobičajeno mokrenje
	Nepoznato	Oštećenje bubrežne funkcije uključujući izolovane slučajeve bubrežne insuficijencije kod pacijenata koji su u riziku (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Edem ekstremiteta
	Nepoznato	Artralgija, mijalgija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Hiperkalemija
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Naleti crvenila praćeni osećajem toplote
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Umor
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Reakcije preosetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Žutica
	Nepoznato	Hepatitis, oštećena funkcija jetre
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Seksualna disfunkcija, promene libida

Dodatne informacije o individualnim komponentama leka: pored navedenih neželjenih reakcija koje se odnose na kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid, kao neželjene reakcije na lek Co-Irda mogu se javiti i neželjene reakcije na individualne komponente leka. U tabelama 2 i 3 navode se neželjene reakcije na individualne komponente leka Co-Irda.

Tabela 2: Neželjene reakcije prijavljene primenom samo irbesartana		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	Anemija, trombocitopenija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	Bol u grudima
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Hipoglikemija
Gastrointestinalni poremećaji	Retko	Intestinalni angioedem
Tabela 3: Neželjene reakcije prijavljene primenom samo hidrohlortiazida		
Ispitivanja	Nepoznato	Poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalemiju i hiponatremiju, videti odeljak 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije holesterola i triglicerida
Kardiološki poremećaji	Nepoznato	Srčane aritmije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	Aplastična anemija, depresija kostne srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznato	Vertigo, parestezije, ošamućenost, uznemirenost
Poremećaji oka	Nepoznato	Prolazno zamućenje vida, ksantopsija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog ugla, eufizija horoidee
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma retko Nepoznato	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4) Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
Gastrointestinalni poremećaji	Nepoznato	Pankreatitis, anoreksija, dijareja, konstipacija, gastrična iritacija, sialoadenitis, gubitak apetita
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznato	Intersticijski nefritis, poremećaj funkcije bubrega

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotosenzitivnosti, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Nepoznato	Slabost, mišićni spazam
Vaskularni poremećaji	Nepoznato	Posturalna hipotenzija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Nepoznato	Povišena telesna temperatura
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	Žutica (intrahepatička holestatska žutica)
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato	Depresija, poremećaji spavanja
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Nemelanomski kancer kože (bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica)

Nemelanomski kancer kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidrohlortiazida i NMSC-a primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Neželjena dejstva hidrohlortiazida zavise od doze (naročito poremećaj ravnoteže elektrolita), mogu postati izraženije prilikom titriranja doze hidrohlortiazida.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije koje se odnose na predoziranje lekom Co-Irda.
Pacijente treba pažljivo pratiti, a terapija treba da bude simptomatska i suportivna. Mere koje se preduzimaju zavise od vremena koje je prošlo od unosa leka i težine simptoma. Preporučuje se indukcija povraćanja i/ili gastrična lavaža. Aktivni ugalj može takođe biti koristan u terapiji predoziranja. Često treba kontrolisati koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu. Ako dođe do pojave hipotenzije, pacijenta treba staviti u ležeći položaj i brzo nadoknaditi tečnost i so.

Očekuje se da su najčešće manifestacije predoziranja irbesartanom hipotenzija i tahikardija; takođe se može javiti i bradikardija.

Predoziranje hidrohlortiazidom je povezano sa nedostatkom elektrolita (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidratacijom usled prekomerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su nauzeja i somnolencija. Hipokalemija može dovesti do mišićnih spazama ili naglasiti aritmije usled istovremene upotrebe glikozida digitalisa ili izvesnih antiaritmika.
Irbesartan se ne može ukloniti hemodijalizom. Nije utvrđen stepen do koga se hidrohlortiazid može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, antagonisti receptora angiotenzina II, kombinacije
ATC šifra: C09DA04

Lek Co-Irda je kombinacija antagoniste angiotenzin II receptora, irbesartana, i tiazidnog diuretika hidrohlortiazida. Kombinacija ove dve aktivne supstance ima aditivno dejstvo i snižava krvni pritisak u većoj meri nego svaka aktivna supstanca pojedinačno.

Irbesartan je snažan, oralno aktivni, selektivni antagonist angiotenzin II receptora (AT1 podtip). Očekuje se da blokira sva dejstva angiotenzina II posredovana AT1 receptorima, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam na angiotenzin II (AT1) receptorima dovodi do povećanja koncentracije renina i angiotenzina II u plazmi i do smanjenja koncentracije aldosterona u plazmi. Na koncentraciju kalijuma u plazmi ne utiče primena irbesartana u preporučenim dozama kod pacijenata kod kojih ne postoji rizik od pojave poremećaja ravnoteže elektrolita (videti odeljke 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji učestvuje u nastanku angiotenzina II i takođe razgrađuje bradikinin u aktivne metabolite. Irbesartan ne zahteva metaboličku aktivaciju da bi ispoljio aktivnost.

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi utiču na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, direktno povećavajući ekskreciju natrijuma i hlorida u približno jednakim količinama. Diuretsko dejstvo hidrohlortiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona, sa posledičnim povećanjem gubitka kalijuma i bikarbonata urinom i smanjenjem koncentracije kalijuma u serumu. Verovatno blokadom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, istovremena primena irbesartana dovodi do smanjenja gubitka kalijuma izazvanog primenom ovih diuretika. Pri primeni hidrohlortiazida, diureza počinje nakon 2 sata, a maksimalno dejstvo nastaje nakon 4 sata, dok dejstvo približno traje 6-12 sati.

Kombinacija hidrohlortiazida i irbesartana dovodi do dozno-zavisnog aditivnog smanjenja krvnog pritiska, u njihovom terapijskom opsegu doza. Dodatkom 12,5 mg hidrohlortiazida irbesartanu od 300 mg jednom dnevno kod pacijenata kod kojih adekvatna kontrola krvnog pritiska nije postignuta primenom samo 300 mg irbesartana, dovela je do daljih, u poređenju sa placebom, smanjenja dijastolnog krvnog pritiska (24 sata posle primene) od 6,1 mmHg. Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlortiazida dovela je do ukupnog, za placebo korigovanog, sistolnog/dijastolnog smanjenja do 13,6/11,5 mmHg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 pacijenta) ukazuju da pacijenti kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola primenom kombinacije 300 mg/12,5 mg, mogu odgovoriti na dozu 300 mg/25 mg. Kod ovih pacijenata zapažen je izraženi pad sistolnog krvnog pritiska od 13,3 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska od 8,3 mmHg.

Primena 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlortiazida jednom dnevno kod pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom dovela je do prosečnog (prilagođenog za placebo) sniženja sistolnog pritiska za

12,9 mmHg, a dijastolnog za 6,9 mmHg, u toku 24 sata. Maksimalna dejstva su nastala nakon 3 do 6 sati. Procenjeno je, na osnovu ambulantnog praćenja krvnog pritiska, da je kombinacija 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidrohlortiazida jednom dnevno, dovela do konzistentnog sniženja krvnog pritiska tokom 24 sata, sa prosečnim 24-satnim, za placebo korigovanog, sistolnog sniženja od 15,8 mmHg i dijastolnim od 10,0 mmHg. Ambulantnim praćenjem krvnog pritiska *trough-to-peak*, efekti kombinacije 150 mg/12,5 mg su bili 100%. *Trough-to-peak* efekti mereni manžetnom tokom kontrolnih poseta bili su 68% sa dozom 150 mg/12,5 mg i 76% sa dozom 300 mg/12, 5 mg. U toku 24-satnog trajanja dejstva nije došlo do prekomernog sniženja krvog pritiska pri maksimalnim koncentracijama u plazmi, već je dejstvo na sniženje krvnog pritiska bezbedno i efikasno pri primeni leka jednom dnevno.

Kod pacijenata kod kojih adekvatna kontrola krvnog pritiska nije postignuta primenom samo 25 mg hidrohlortiazida, dodatak irbesartana doveo je do dodatnog, za placebo korigovanog, prosečnog sniženja sistolnog pritiska od 11,1 mmHg, a dijastolnog od 7,2 mmHg.

Dejstvo na sniženje krvnog pritiska irbesartana u kombinaciji sa hidrohlortiazidom je očigledno nakon prve doze i prisutno u toku 1-2 nedelje, sa maksimalnim dejstvom nakon 6-8 nedelja. U dugoročnim studijama praćenja, efekat kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid se održao duže od godinu dana. Iako nije posebno izučavan tokom primene irbesartana/hidrohlortiazida, efekat *rebound*-hipertenzije nije uočen pri pojedinačnoj primeni irbesartana i hidrohlortiazida.

Uticaj kombinacije irbesartana i hidrohlortiazida na morbiditet i mortalitet nije izučavan.
Epidemiološke studije su pokazale da dugoročna terapija hidrohlortiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Nema razlike u terapijskom odgovoru na terapiju kombinacijom irbesartan/hidrohlortiazid u odnosu na godine ili pol. Kao što je slučaj i sa drugim lekovima koji utiču na sistem renin-angiotenzin, pacijenti crne rase sa hipertenzijom pokazuju znatno manji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan primenjuje istovremeno sa malom dozom hidrohlortiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor kod pacijenata crne rase, približava se onom kod pacijenta drugih rasa.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid kao inicijalne terapije u teškoj hipertenziji (dijastolni krvni pritisak u sedećem položaju ≥ 110 mmHg) su procenjene u ogranku multicentrične, randomizirane, dvostruko-slepe, aktivno-kontrolisane studije u trajanju od 8 nedelja. Ukupno 697 pacijenata je randomizirano u odnosu 2:1 u grupu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid 150 mg/12,5 mg ili grupu koja je primala irbesartan 150 mg, a zatim je vršena sistematska forsirana titracija (pre procenjivanja odgovora na manju dozu) nakon nedelju dana na kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid 300 mg/25 mg ili irbesartan 300 mg.

U studiji je učestvovalo 58% muškaraca. Prosek godina pacijenata je bio 52,5, 13% je imalo ≥ 65 godina, a samo 2% je imalo ≥ 75 godina. 12% pacijenata su bili dijabetičari, 34% sa hiperlipidemijom i najčešće kardiovaskularno oboljenje je bila stabilna angina pektoris kod 3,5% pacijenata.

Primarni cilj ove studije je bio da se uporedi udeo pacijenata kod kojih je dijastolni pritisak u sedećem položaju bio kontrolisan (dijastolni pritisak u sedećem položaju < 90 mmHg) u petoj nedelji terapije. 47,2% pacijenata koji su primali kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid imalo je vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju < 90 mmHg u poređenju sa 33,2% pacijenata na irbesartanu (p=0,0005). Pre početka terapije, srednja vrednost krvnog pritiska je bila približno 172/113 mmHg u svakoj grupi, a sniženje nakon 5 nedelja u grupi koja je primala kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid je iznosilo 30,8 mmHg za sistolni krvni pritisak u sedećem položaju i 24,0 mmHg za dijastolni pritisak u sedećem položaju, dok je u grupi koja je primala samo irbesartan iznosilo 21,1 mmHg za sistolni krvni pritisak u sedećem položaju i 19.3 mmHg za dijastolni krvni pritisak u sedećem položaju (p < 0,0001).

Vrsta i incidenca neželjenih dejstava kod pacijenata koji su primali kombinaciju irbesartan/hidrohortiazid su bili slični profilu neželjenih reakcija za pacijente na monoterapiji. Tokom 8-nedeljnog trajanja terapije nisu

zabeleženi slučajevi sinkope u bilo kojoj od grupa. U grupi koja je primala kombinaciju irbesartan/hidrohlortiazid zabeleženo je 0,6% pacijenata sa hipotenzijom i 2,8% pacijenata sa vrtoglavicom, a u grupi na monoterapiji 0% pacijenata sa hipotenzijom i 3,1% pacijenata sa vrtoglavicom, kao neželjenim reakcijama.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)
Dve velike randomizovane, kontrolisane studije ONTARGET (engl. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) and VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) su ispitivala primenu kombinacije ACE inhibitora i antagoniste angiotenzin II receptora. ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi ili dijabetes melitusom tip 2 i dokazom o oštećenju ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan koristan uticaj na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je registrovan povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u odnosu na monoterapiju. Imajući u vidu slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora.

ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora prema tome, ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da testira korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji koja se sastoji u primeni ACE inhibitora ili antagoniste angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrt od kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili učestaliji u grupi koja je bila na terapiji aliskirenom nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su bili češće prijavljeni u grupi koja je bila na terapiji aliskirenom u odnosu na placebo grupu.

Nemelanomski kancer kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primena hidrohlortiazida (≥ 50 000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC.
Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između kancera usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja kancera usana upareno je sa 63 067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primenu hidrohlortiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100 000 mg) (videti i odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Istovremena primena hidrohlortiazida i irbesartana nema uticaja na farmakokinetiku svakog od njih ponaosob.

Resorpcija
Irbesartan i hidrohlortiazid su oralno aktivne supstance i ne zahtevaju biotransformaciju za svoje dejstvo. Nakon oralne primene kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid, apsolutna oralna bioraspoloživost je 60-80% za irbesartan i 50-80% za hidrohlortiazid. Hrana ne utiče na bioraspoloživost kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 1,5-2 sata od oralne primene za irbesartan i 1-2,5 sata za hidrohlortiazid.

Distribucija
Vezivanje irbesartana za proteine plazme je približno 96% sa neznatnim vezivanjem za celularne komponente krvi. Volumen distribucije irbesartana je 53-93 litara. Vezivanje hidrohlortiazida za proteine plazme je 68%, a volumen distribucije je 0,83-1,14 l/kg.

Linearnost/Nelinearnost
Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi, u rasponu doza od 10 do 600 mg.
Pri dozama većim od 600 mg, zapaženo je manje proporcionalno povećanje oralne resorpcije; mehanizam je nejasan. Ukupni telesni i renalni klirens je 157-176 ml/min za irbesartan i 3,0-3,5 ml/min za hidrohlortiazid. Terminalno poluvreme eliminacije irbesartana je 11-15 sati. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi se postiže u toku 3 dana od početka jednodnevnog režima doziranja. Zapažena je ograničena akumulacija irbesartana (< 20%) u plazmi nakon ponovljenog jednodnevnog doziranja. U studiji su nešto veće koncentracije irbesartana zapažene kod pacijenata ženskog pola sa hipertenzijom. Ipak nije bilo razlike u poluvremenu elimnacije i akumulaciji irbesartana. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata ženskog pola. Vrednosti AUC i C_{max} irbesartana su takođe nešto veće kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) nego kod mladih (18-40 godina). Ipak, terminalno poluvreme eliminacije nije značajno promenjeno. Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata. Prosečno poluvreme eliminacije hidrohlortiazida je od 5 do 15 sati.

Biotransformacija
Nakon oralne ili intravenske primene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulišuće radioaktivnosti u plazmi potiče od nepromenjenog irbesartana. Irbesartan se metaboliše u jetri u glukuronid putem konjugacije i oksidacije. Glavni cirkulišući metabolit je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* studije ukazuju da se irbesartan primarno oksidiše pomoću citohroma P450, enzima CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima neznatan efekat.

Eliminacija
Irbesartan i njegovi metaboliti se elimišu putem žuči i bubrega. Nakon oralne ili intravenske primene ^{14}C irbesartana, oko 20% radioaktivnosti se otkriva u urinu, a ostatak u fecesu. Manje od 2% date doze se izlučuje u urinu kao nepromenjeni irbesartan. Hidrohlortiazid se ne metaboliše, ali se brzo eliminiše putem bubrega. Najmanje 61% od oralne doze se elimiše nepromenjeno u toku 24 sata. Hidrohlortiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru, i izlučuje se u majčino mleko.

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili kod pacijenata na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu značajno promenjeni. Irbesartan se ne može ukloniti hemodijalizom. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min, poluvreme eliminacije hidrohlortiazida se povećava do 21 sat.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom jetre, farmakokinetički parametri irbesartana nisu značajno izmenjeni. Nisu vršena ispitivanja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Irbesartan/hidrohlortiazid
Potencijalna toksičnost kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid nakon oralne primene je ispitivana kod pacova i makaki majmuna u studijama koje su trajale do 6 meseci. Pored toga, nisu uočeni toksikološki sinergistički uticaji.

Nema dokaza o mutagenosti ili klastogenom uticaju pri primeni kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid. U studijama na životinjama nije procenjivan karcinogeni potencijal kombinacije irbesartan/hidrohlortiazid.

Uticaji kombinacije irbesartana i hidrohlortiazida na plodnost nisu procenjeni u ispitivanjima na životinjama. Nisu uočeni teratogeni uticaji na pacove kojima je davana kombinacija irbesartana i hidrohlortiazida u dozama koje su bile toksične za majku.

Irbesartan
U pretkliničkim studijama o bezbednosti, visoke doze irbesartana izazvale su smanjenje parametara crvenih krvnih zrnaca. Pri veoma visokim dozama kod pacova i makaki majmuna, irbesartan je indukovao pojavu degenerativnih promena u bubrezima (kao što su intersticijalni nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli, povećane koncentracije uree i kreatinina u plazmi) i smatraju se posledicom hipotenzivnih efekata irbesartana. Smatra se da je ovaj nalaz uzrokovan farmakološkim delovanjem irbestartana od male kliničke važnosti.

Nema dokaza o mutagenosti, klastogenosti i karcinogenosti.

U studijama na mužjacima i ženkama pacova nije bilo uticaja na plodnost i reproduktivnu sposobnost. Studije na životinjama sa irbesartanom pokazale su prolazne toksične uticaje (povećana kavitacija renalne karlice, hidroureter ili potkožni edemi) kod fetusa pacova, koji se povlače nakon rođenja. Kod kunića je zapažen abortus ili rana resorpcija fetusa pri dozama koje uzrokuju značajnu maternalnu toksičnost, uključujući smrt. Nisu zapaženi teratogeni uticaji kod pacova ili kunića. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima pacova i kunića. Irbesartan se izlučuje u mleko ženki pacova u laktaciji.

Hidrohlortiazid
U nekim eksperimentalnim modelima primećeni su dvosmisleni dokazi o genotoksičnim i karcinogenim uticajima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Co-Irda, 150 mg/12,5 mg, film tablete:
Jezgro tablete:
Laktoza, monohidrat i celuloza, prašak
Celuloza, mikrokristalna,
Kroskarmeloza-natrijum
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:
Opadry Pink OY-34948 :
Hipromeloza 2910
Makrogol 400
Titan-dioksid
Gvožđe (III)-oksid, crveni

Co-Irda, 300 mg/12,5 mg, film tablete:
Jezgro tablete:
Laktoza, monohidrat i celuloza, prašak
Celuloza, mikrokristalna,
Kroskarmeloza-natrijum
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:
Opadry Pink OY-34948 :
Hipromeloza 2910
Makrogol 400
Titan-dioksid
Gvožđe (III)-oksid, crveni

Co-Irda, 300 mg/25 mg, film tablete:
Jezgro tablete:
Laktoza, monohidrat i celuloza, prašak;
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza-natrijum,
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni,
Magnezijum-stearat
Film (obloga) tablete:
Opadry II Pink 31F34205:
Laktoza, monohidrat,
Hipromeloza 2910;
Makrogol 400;
Titan-dioksid;
Gvožđe (III)-oksid, crveni;
FD&C Blue#2 Indigo Carmine Alu. Lac;
Gvožđe (III)-oksid, crni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 ºC, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je beli neprovidan PVC/PE/PVdC/Al blister sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS BEOGRAD (VRAČAR), Brane Crnčevića 5, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole za lek:
Co-Irda, 150 mg/12,5 mg, film tablete: 000461647 2023
Co-Irda, 300 mg/12,5 mg, film tablete: 000461509 2023
Co-Irda, 300 mg/25 mg, film tablete: 000461510 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole za lek: 05.10.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2026.