

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, 300 mg + 25 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze: każda tabletki powlekana zawiera 50,88 mg laktozy jednowodnej oraz 0,4770 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Szaro-fioletowa, dwustronnie wypukła, owalnego kształtu tabletki powlekana, z kreską dzielącą po jednej stronie. Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten produkt złożony, wskazany jest do stosowania u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez irbesartan lub hydrochlorotiazyd stosowane w monoterapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma może być przyjmowany raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazydu).

Kiedy należy rozważyć klinicznie uzasadnione, przejście z monoterapii na stosowanie produktu złożonego o ustalonej dawce:

- Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, 150 mg + 12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez stosowany w monoterapii hydrochlorotiazyd lub irbesartan w dawce 150 mg
- Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, 300 mg + 12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, 150 mg + 12,5 mg
- Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, 300 mg + 25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, 300 mg + 12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu raz na dobę. W razie potrzeby, produkt leczniczy Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W tej populacji pacjentów, zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) lub na inne substancje pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazid należy do pochodnych sulfonamidów)
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- hipokaliemia oporna na leczenie, hiperkalcemia
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze - pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Stosowanie produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma rzadko było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie obciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma.

Zwężenie tętnicy nerkowej - nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Chociaż nie udokumentowano podobnego działania produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

W przypadku stosowania produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia: potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens

kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma.

Działanie na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być wymagane dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy.

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, zgłaszano, że te działania były minimalne lub nie występowały. U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Jak u każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy we właściwych odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to: suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, śpiączka, senność, niepokój ruchowy, bóle lub kurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż hipokaliemia może wystąpić podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, to leczenie skojarzone z irbesartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze wzmożoną diurezą, u pacjentów przyjmujących doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występują zaburzenia czynności nerek i(lub) niewydolność serca i cukrzyca. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ostrożnie stosować z produktem Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że irbesartan mógłby zmniejszać lub zapobiegać występowaniu hiponatremii indukowanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemieszanie i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, podczas gdy nie występują

zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe

Hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, ale wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się toczenia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli w czasie leczenia wystąpi nadwrażliwość na światło, zaleca się zaprzestanie leczenia. W przypadku konieczności ponownego podania leków moczopędnych, zaleca się ochronę powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu + 25 mg hydrochlorotiazydu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowych i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

Lit

Donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności, podczas jednoczesnego podawaniu litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu

Działanie hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych jego utratą (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi

Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartymiczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu

W badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływał na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu

Podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej.

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty lecznicze doustne i insulina): może być wymagane dostosowanie dawki produktów leczniczych przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Żywiec Cholestyramina i Kolestipol: wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywiec jonowymiennych; Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

Kortykosteroidy, ACTH: może wystąpić nasilenie utraty elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemia.

Glikozydy naparstnicy: hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowana moczopędnymi tiazydowymi lekami sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca indukowanych przez naparstnicę (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: u niektórych pacjentów, podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może zmniejszać moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych.

Aminy presyjne (np. noradrenalina): skuteczność amin presyjnych może być zmniejszona, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): hydrochlorotiazzyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej: ponieważ hydrochlorotiazzyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Sole wapnia: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania pacjentowi produktów uzupełniających wapń lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować jego dawkowanie.

Inne interakcje: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, beperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka. Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie produktów leczniczych cytotoksycznych (np. cyklofosfamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs), z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie AIIRAs należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Tiazydowe leki moczopędne przenikają przez barierę łożyskową i są obecne we krwi pępowinowej. Mogą powodować zmniejszenie przepływu przez łożysko, zaburzenia elektrolitowe u płodu i możliwość innych reakcji, które występowały u osób dorosłych. Donoszono o przypadkach trombocytopenii u noworodków lub żółtaczki u płodów lub noworodków podczas leczenia matek tiazydowymi lekami moczopędnymi. Ponieważ Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma zawiera hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma jest mało prawdopodobne, żeby wywierał on wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Skojarzenie irbesartan + hydrochlorotiazyd

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazydu (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Ponadto w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenie kreatyniny (1,1%).

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do< 1/100); rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych*		
<i>Badania diagnostyczne:</i>	Często	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i

		aktywności kinazy kreatynowej
	Niezbyt często	zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy
<i>Zaburzenia serca:</i>	Niezbyt często	omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	ortostatyczne zawroty głowy
	Nieznana	bóle głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	Nieznana	szumy uszne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Nieznana	kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Często	nudności/wymioty
	Niezbyt często	biegunka
	Nieznana	dyspepsja, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Często	zaburzenia w oddawaniu moczu
	Nieznana	zaburzenia czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Niezbyt często	obrzęki kończyn
	Nieznana	bóle stawów, bóle mięśni
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana	hiperkaliemia
<i>Zaburzenia naczyń:</i>	Niezbyt często	nagle zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	znużenie
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana	reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Nieznana	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido
*częstość działań niepożądanych stwierdzonych na podstawie raportów spontanicznych określono jako „nieznana”		

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma. W tabelach 2. i 3. poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma.

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego irbesartanu		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	ból w klatce piersiowej

Tabela 3: Działania niepożądane (niezależnie od związku z produktem leczniczym) obserwowane w czasie stosowania samego hydrochlorotiazidu
--

<i>Badania diagnostyczne:</i>	Nieznana	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz punkt 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenia stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi
<i>Zaburzenia serca:</i>	Nieznana	zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Nieznana	zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój
<i>Zaburzenia oka:</i>	Nieznana	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Nieznana	zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Nieznana	zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Nieznana	śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Nieznana	reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórno tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórno tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Nieznana	osłabienie mięśni, kurcze mięśni
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Nieznana	niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Nieznana	gorączka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Nieznana	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Nieznana	depresja, zaburzenia snu

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe)

mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany oraz należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia produktu oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia, może także wystąpić bradykardia.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem spowodowanym nadmierną diurezą. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwarytmicznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono stopnia, w jakim hydrochlorotiazid jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty złożone.
Kod ATC: C09DA04.

Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II: irbesartan i tiazydowy lek moczopędny: hydrochlorotiazid. Skojarzenie tych składników wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każdy z tych składników oddzielnie.

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT1). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT1 blokuje wszystkie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. U pacjentów bez czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki elektrolitowej irbesartan w dawkach terapeutycznych nie wpływa znacząco na stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Irbesartan nie hamuje działania ACE (kininaza II), enzymu, który wytwarza angiotensynę II, a także rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Hydrochlorotiazid jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazydu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po

około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Skojarzenie hydrochlorotiazydu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki w przedziale dawek terapeutycznych, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazydu do 300 mg irbesartanu, jeden raz na dobę u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan stosowany w monoterapii w dawce 300 mg, powodowało dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi o 6,1 mmHg (24 godziny po podaniu). Skojarzenie 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

Ograniczone dane kliniczne (7 z grupy 22 badanych pacjentów) wskazują, że pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia przy zastosowaniu dawki 300 mg+12,5 mg, mogą odpowiadać na leczenie po zastosowaniu dawki 300 mg+25 mg. W tej grupie pacjentów efekt obniżający ciśnienie był obserwowany zarówno dla ciśnienia skurczowego (ang. systolic blood pressure - SBP), jak i rozkurczowego (ang. diastolic blood pressure - DBP) (odpowiednio 13,3 i 8,3 mm Hg).

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi utrzymujące się ponad 24 godziny, ze średnim 24-godzinnym po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma 150 mg + 12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazidu w dawce 150 mg + 12,5 mg 68%, a w przypadku połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 300 mg + 12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24 - godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyd stosowany w monoterapii w dawce 25 mg, dodanie irbesartanu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, po uwzględnieniu efektu placebo średnio o 11,1/7,2 mmHg.

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8 tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazydu, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazydu.

Nie badano wpływu skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie połączeniem irbesartanu i hydrochlorotiazydu w zależności od wieku i płci. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem zdecydowanie słabiej odpowiadają na monoterapię irbesartanem. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest zbliżona do obserwowanej, u pacjentów rasy innej niż czarna.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazyd w leczeniu

początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg (ang. seated diastolic blood pressure – SeDBP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan i hydrochlorotiazyd w dawce 150 mg + 12,5 mg lub do grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg. Po tygodniu podawania (zanim oceniono odpowiedź na mniejszą dawkę), pacjenci zaczęli otrzymywać odpowiednio irbesartan i hydrochlorotiazyd w dawce 300 mg + 25 mg albo irbesartan w dawce 300 mg.

58% pacjentów stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów było ≥ 65 roku życia, a 2% było ≥ 75 roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów miało cukrzycę, 34% hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą sercowo-naczyniową była stabilna dławica piersiowa (3,5% pacjentów).

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów u których SeDBP w 5. tygodniu leczenia było pod kontrolą (SeDBP < 90 mmHg). SeDBP < 90 mmHg osiągnęło czterdzieści siedem procent (47,2%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do 33,2% pacjentów otrzymujących irbesartan ($p = 0,0005$). Średnie wyjściowe ciśnienie krwi w obu badanych grupach wynosiło około 172/113 mmHg, a SeSBP/SeDBP zmniejszyło się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan i hydrochlorotiazyd oraz irbesartan ($p < 0,0001$).

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był podobny do profilu działań niepożądanych u pacjentów, u których stosuje się monoterapię. W czasie 8-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpiły przypadki omdlenia w obu badanych grupach. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0% pacjentów, a u odpowiednio 2,8% i 3,1% pacjentów jako działania niepożądane wystąpiły zawroty głowy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływa na farmakokinetykę każdego z produktów leczniczych.

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu Irbesartan/hydrochlorotiazid +pharma. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinie w przypadku hydrochlorotiazydu.

Wiązanie irbesartanu z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji irbesartanu wynosi 53-93 litry. Hydrochlorotiazyd jest wiązany z białkami osocza w 68%, a jego objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze, zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną ($< 20\%$) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznacznie zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi

prawdopodobnie 5-15 godzin.

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego ^{14}C wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym, krążącym we krwi metabolitem jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450; udział izoenzymu CYP3A4 jest znikomy. Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego ^{14}C irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalone z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalone w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny $< 20 \text{ ml/min}$, okres półtrwania hydrochlorotiazidu wydłuża się do 21 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzano badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan+hydrochlorotiazyd

Po podaniu doustnym połączenia irbesartan i hydrochlorotiazyd potencjalną toksyczność oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartanu i hydrochlorotiazidu w dawkach: $10 + 10$ i $90 + 90 \text{ mg/kg/dobę}$, obserwowano również podczas stosowania jednego z tych dwóch produktów leczniczych w monoterapii i(lub) były wtórne do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (nie obserwowano znaczących interakcji toksykologicznych):

- zmiany w nerkach, charakteryzujące się nieznacznym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi oraz rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczne zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt);
- w badaniu toksyczności trwającym 6 miesięcy, w którym stosowano irbesartan w dawce 90 mg/kg/dobę , hydrochlorotiazyd w dawce 90 mg/kg/dobę i połączenie irbesartanu i hydrochlorotiazidu w dawce $10 + 10 \text{ mg/kg/dobę}$, u kilku szczurów obserwowano odbarwienie, owrzodzenie i ogniskową martwicę błony śluzowej żołądka. Zmian tych nie obserwowano u makaków;
- zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi spowodowane przez hydrochlorotiazyd, któremu częściowo zapobiegało jednoczesne stosowanie irbesartanu.

Większość z wymienionych powyżej działań wydaje się być skutkiem farmakologicznej aktywności irbesartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzaniem komórek wytwarzających reninę) i występuje także w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny. Te dane wydają się nie mieć odniesienia do terapeutycznych dawek irbesartanu i hydrochlorotiazidu stosowanych u ludzi.

U szczurów nie stwierdzono działania teratogennego połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazidu podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazidu, stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi.

zarówno dotyczących irbesartanu, jak i hydrochlorotiazydu, stosowanych w monoterapii. Jakkolwiek, inny antagonist receptoru angiotensyny II, stosowany w monoterapii wpływał na płodność badanych zwierząt. Zmiany te obserwowano również podczas stosowania mniejszych dawek tego antagonisty angiotensyny II, gdy podawano go jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania połączenia irbesartanu i hydrochlorotiazydu. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazydu.

Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak: śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. W przypadku terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po urodzeniu. U królików odnotowano poronienia lub wczesne resorpcje płodów po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

Hydrochlorotiazyd

Chociaż istnieją jednoznaczne dane o jego genotoksyczności i rakotwórczości uzyskane w niektórych modelach doświadczalnych, szerokie doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu u ludzi nie wykazało związku między jego stosowaniem i zwiększeniem częstości występowania nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa
Indygotyna, lak (E 132)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 30, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO