

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arablocktans, 150 mg + 12,5 mg, tabletki

Arablocktans, 300 mg + 12,5 mg, tabletki

Arablocktans, 300 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Arablocktans, 150 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Arablocktans, 300 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Arablocktans, 300 mg + 25 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki produktu leczniczego Arablocktans 150 mg + 12,5 mg, 300 mg + 12,5 mg, 300 mg + 25 mg zawiera: 30,75 mg 61,50 mg 61,50 mg laktozy jednowodnej na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Produkt leczniczy Arablocktans, tabletki, 150 mg + 12,5 mg są to białe, cylindryczne, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym napisem 1H1 z jednej strony.

Produkt leczniczy Arablocktans, tabletki, 300 mg + 12,5 mg są to białe, podłużne, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym napisem 1H12 z jednej strony.

Produkt leczniczy Arablocktans, tabletki, 300 mg + 25 mg są to białe, podłużne, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym napisem 1H25 z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten złożony produkt o ustalonej dawce jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, 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

Produkt leczniczy Arablocktans może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazynu).

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym o ustalonej dawce:

- Produkt leczniczy Arablocktans 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;

- Produkt leczniczy Arablocktans 300 mg + 12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Arablocktans 150 mg + 12,5 mg;
- Produkt leczniczy Arablocktans 300 mg + 25 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez produkt leczniczy Arablocktans 300 mg + 12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu + 25 mg hydrochlorotiazydu raz na dobę. W razie potrzeby produkt leczniczy Arablocktans może być stosowany z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek: ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt leczniczy Arablocktans nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W tej populacji pacjentów zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych.. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby: produkt leczniczy Arablocktans nie jest wskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Tiazydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego Arablocktans (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu leczniczego Arablocktans u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Arablocktans 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, które są pochodnymi sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów)
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia
- Ciężkie zaburzenie 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 złożonego z irbesartanu i hydrochlorotiazydu niekiedy było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nieobciążonych 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 Arablocktans.

Zwężenie tętnicy nerkowej - Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i 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 irbesartanu, należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu leczniczego Arablocktans u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi.

Brak doświadczeń w stosowaniu produktu leczniczego Arablocktans u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu leczniczego Arablocktans u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, nie jest wymagana zmiana dawkowania. Jednakże u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydy należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem irbesartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem 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 z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Arablocktans u tych pacjentów.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być wymagana zmiana dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie tiazydami 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 produkcie leczniczym Arablocktans, zgłaszano, że te działania były znikome lub nie występowały.

U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej: jak u każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy we właściwych odstępach czasu oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydy, 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, równoczesne leczenie 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 leczniczego Arablocktans, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występuje zaburzenie czynności nerek i/lub niewydolność serca i cukrzyca.

Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Produkt leczniczy Arablocktans należy stosować ostrożnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

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

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, nawet, gdy nie występują znane zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazidy powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Arablocktans (patrz punkt 4.5).

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 chorobą 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 mózgu.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z, lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, lecz, są one bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

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

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli nadwrażliwość na światło wystąpi w czasie leczenia, zaleca się zaprzestanie terapii. 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 (AIIRA) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, 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: produkt leczniczy zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy 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 leczniczego Arablocktans może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu + 25 mg hydrochlorotiazidu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i ryzyko wystąpienia niedociśnienia w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z, lub bez tiazydowych leków moczopędnych, 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. Dotychczas bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto tiazidy powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem leczniczym Arablocktans może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Arablocktans nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Leki wpływające na stężenie potasu: kaliuretyczne działanie hydrochlorotiazydu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy może 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 leków działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, 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 utratą potasu (patrz punkt 4.4).

Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy produkt leczniczy Arablocktans jest podawany z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwararytmiczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (> 3 g/dobę) i nieselektywnymi 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 istotnych 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 wchodzić w interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol: może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego;

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina): może być wymagane dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4);

Żywiec: cholestyramina i kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywiec jonowymiennych. Produkt leczniczy Arablocktans powinien być przyjmowany co najmniej godzinę przed podaniem tych leków lub cztery godziny po ich podaniu.

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

Glikozydy naparstnicy: spowodowana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych 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): hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

Leki przeciwnadciśnieniowe: ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek leków stosowanych w leczeniu dna moczowego. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfapyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol;

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

Inne interakcje: tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-blokerów i diazoksydu. Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, bepryden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych w wyniku zmniejszenia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka. Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny. Tiazydy mogą zmniejszać nerkowe wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Irbesartan

Nie zaleca się stosowania AIIRA w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA 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, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA), z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, 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. Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów 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 leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Brak wystarczających danych na temat stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyskową. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania leku można sądzić, że stosowanie hydrochlorotiazydu w drugim i trzecim trymestrze może upośledzić perfuzję płodowo-łożyskową oraz wywołać u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenię.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęków ciążowych, nadciśnienia w okresie ciąży lub stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza krwi i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego działania na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w leczeniu nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego *Arablocktans* w czasie karmienia piersią, produkt leczniczy *Arablocktans* nie jest zalecany. Zaleca się stosowanie innych leków o lepiej znanym profilu bezpieczeństwa w czasie karmienia piersią, szczególnie w czasie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby produkt leczniczy *Arablocktans* wywierał wpływ na te zdolności. 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, którzy otrzymali różne dawki produktu złożonego z irbesartanu i hydrochlorotiazydu (zakres: od 37,5 mg + 6,25 mg do 300 mg + 25 mg) w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zawroty głowy (5,6%), znużenie (4,9%), nudności lub wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Ponadto, w badaniach obserwowano często podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatyniny (1,7%) i kreatyniny (1,1%).

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane pochodzące z raportów spontanicznych i obserwowane w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej jest określona przy użyciu następujących definicji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); 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 badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo 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:	zaburzenie 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 stawowe, bóle mięśniowe
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana:	Hiperkaliemia
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Niezbyt często:	Nagłe 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 działań niepożądanych wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Arablocktans. W tabelach 2 i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu leczniczego Arablocktans.

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 **hydrochlorotiazydu**

<i>Badania diagnostyczne:</i>	Nieznana:	Zaburzenia równowagi elektrolitowej (w
-------------------------------	-----------	--

		tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz punkt 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie 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, zaburzenie czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	Nieznana:	Reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, martwicze zapalenie naczyń (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:	Oslabienie mięśniowe, skurcze 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:	Żółtaczk (wewnątrzwątrobowa żółtaczk zastoinowa)
<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 Arablocktans. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia 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 pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu będzie 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 leków przeciwaritmicznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu jest usuwany hydrochlorotiazyd.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne.
Kod ATC: C09DA04.

Produkt leczniczy Arablocktans jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. 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 reniny i angiotensyny II w osoczu 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.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydy 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, podawany jednocześnie irbesartan wykazuje tendencję do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. 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, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w przedziale dawek terapeutycznych. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazydu do 300 mg irbesartanu raz na dobę u pacjentów z ciśnieniem niedostatecznie kontrolowanym 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, skorygowane względem placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mmHg.

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 mmHg).

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, skorygowane względem placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu raz na dobę powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu wartości placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu na ciśnienie tętnicze, określone od najmniejszego do największego działania (ang. *the trough to peak ratio*), wyniosły 100%. Efekty te oceniane aparatem mankietowym podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni wynosiły 68% w przypadku 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, a w przypadku produktu leczniczego składającego się z 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu - 76%.

Jednocześnie nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego przy największym działaniu tych produktów, które podawane raz na dobę zapewniały w tym przedziale dawkowania bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

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

Hipotensyjne działanie irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, a pełne działanie osiągnięte jest po 6-8 tygodniach. W długoterminowych badaniach skuteczność stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu leczniczego Arablocktans, nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku stosowania irbesartanu czy 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 produktem złożonym z 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 produktu złożonego z irbesartanu i hydrochlorotiazydu 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, 8-tygodniowym badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Łącznie 697 pacjentów poddano randomizacji 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) zwiększano dawkę irbesartanu z hydrochlorotiazydem do 300 mg + 25 mg na dobę a irbesartanu do 300 mg.

Mężczyźni stanowili 58% pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów było w wieku ≥ 65 roku życia, a 2% ≥ 75 roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów

chorowało na cukrzycę, 34% na hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą układu sercowo-naczyniowego 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 zostało osiągnięte u czterdziestu siedmiu 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 (ang. seated systolic blood pressure)/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 lub 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 żadnej badanej grupie. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0,9% pacjentów, a u 2,8% i 3,1% pacjentów zawrotów głowy jako działań niepożądanych odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu złożonego z irbesartanu i hydrochlorotiazydu bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80%, odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność leku. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinach 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 podaniu dawek większych niż 600 mg obserwowano mniej niż proporcjonalne zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu, aczkolwiek 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 osoczu w stanie stacjonarnym 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 jednym z badań obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym, jednak nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osób młodych (18-40 lat) jednak końcowy okres półtrwania nie był znacząco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu w osoczu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na niezmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym metabolitem krążącym we krwi jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450, a 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 niezmieniony irbesartan.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalone w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko oraz do mleka, ale nie przenika przez barierę krew-mózg.

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością 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 ml/min okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd: potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartanu z hydrochlorotiazylem 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 irbesartan z hydrochlorotiazylem w dawkach: 10/10 i 90/90 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 i rozrost i (lub) 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 irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 10/10 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.

Wydaje się, że większość z wymienionych powyżej działań jest 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/hydrochlorotiazydu stosowanych u ludzi.

U szczurów nie stwierdzono działania teratogennego irbesartanu z hydrochlorotiazylem podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazydu stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi, zarówno dotyczących irbesartanu, jaki i hydrochlorotiazydu, stosowanych w monoterapii. Niemniej jednak, 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 hydrochlorotiazylem.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania irbesartanu z hydrochlorotiazylem. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania rakotwórczego takiego skojarzenia.

Irbesartan: brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu podawanego w dawkach stosowanych 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 i (lub) 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 i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność ani 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 poronienia lub wczesne resorpcje płodów odnotowano po dawkach powodujących u ciężarnych samic znaczącą toksyczność, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

Hydrochlorotiazyd: pomimo, że 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 a zwiększeniem częstości występowania nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K29-32
Stearynian magnezu (E572)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Laktoza jednowodna
Kroscarmeloza sodowa (E468)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Olej rycynowy uwodorniony
Skrobia kukurydziana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata dla mocy 150 +12,5 mg i 300 +12,5 mg
2 lata dla mocy 300 +25 mg

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVCC(Triplex)/Aluminium Biały: wielkości opakowań: 14, 28, 56 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratorios LICONSA, S.A.
Gran Vía Carlos III 98, 7th floor
08028 Barcelona - Hiszpania

8. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym

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

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO