

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, 150 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, 300 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, 300 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

150 mg + 12,5 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 131,85 mg laktozy jednowodnej.

300 mg + 12,5 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 276,20 mg laktozy jednowodnej.

300 mg + 25 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 256,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

150 mg + 12,5 mg

W kolorze brzoskwiowym, powlekane, dwuwypukłe owalne tabletki, z wytłoczonym napisem "H 35" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Rozmiar to 14 mm x 7,6 mm.

300 mg + 12,5 mg

W kolorze brzoskwiowym, powlekane, dwuwypukłe owalne tabletki, z wytłoczonym napisem "H 36" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Rozmiar to 17,7 mm x 9,6 mm.

300 mg + 25 mg

Różowe, powlekane, dwuwypukłe owalne tabletki, z wytłoczonym napisem "H 37" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Rozmiar to 17,7 mm x 9,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten złożony produkt, o ustalonej dawce wskazany jest 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

Dawkowanie

Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazidu).

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

- Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo 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/Hydrochlorotiazide Aurobindo 300 mg + 12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo 150 mg+ 12,5 mg;
- Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo 300 mg + 25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo 300 mg + 12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu + 25 mg hydrochlorotiazidu jeden raz na dobę. W razie potrzeby, Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu,

Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo 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 dostosowania 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: Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo nie jest wskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku: nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne substancje, pochodne 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.
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Irbesartan/Hydrochlorothiazide z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze - Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową: stosowanie produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 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 Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo.

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 Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia: potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 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 wymagane dostosowanie 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.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniem 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/Hydrochlorothiazide Aurobindo u pacjentów z zaburzeniem 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/Hydrochlorothiazide Aurobindo.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: 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 triglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w produkcie Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, 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 skurcze 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 glikokortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, jedna z substancji czynnych produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, 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. Należy ostrożnie stosować z produktem Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu 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 przemijające 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 Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe: hydrochlorotiazyd zawarty 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 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 niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną 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 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 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. 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).

Ostra krótkowzroczność i wtórna ostra jaskra zamykającego się kąta: produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcje idiosynkrazji, objawiające się przemijającą krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamykającego się kąta. Chociaż hydrochlorotiazyd należy do grupy sulfonamidów, do tej pory zaobserwowano jedynie pojedyncze przypadki ostrej jaskry zamykającego się kąta podczas stosowania hydrochlorotiazidu. Objawy to nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, który zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. Podstawowe postępowanie to odstawienie leku najszybciej jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta jest nadwrażliwość na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Laktoza: produkt leczniczy zawiera laktozę. Dlatego 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/Hydrochlorothiazide Aurobindo 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 w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowych i ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

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, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo nie jest zalecane (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 hydrochlorotiazidu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazidu 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, suplementów potasu, 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 utratą potasu (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/Hydrochlorothiazide Aurobindo jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne).

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 wpływa 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 hydrochlorotiazylu: 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);

Żywyce Kolestyramina i Kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazylu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

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

Glikozydy naparstnicy: spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia 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): hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

Produkty lecznicze przeciw dnie moczanowej: ponieważ hydrochlorotiazyd 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 sulfipirazonu. 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 suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia;

Karbamazepina: jednoczesne stosowanie karbamazepiny oraz hydrochlorotiazidu niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawowej hiponatremii. Podczas takiej terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów. W miarę możliwości należy zastosować inną grupę leków moczopędnych;

Inne interakcje: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (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

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

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, 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 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).

Hydrochlorotiazyd:

Istnieje niewielkie doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać perfuzję płodowo-łożyskową i wywoływać takie działania niepożądane u noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia gospodarki elektrolitowej czy małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie powinno się stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży ani stanu przedzucawkowego ze względu na ryzyko hipowolemii i wywołania hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg wspomnianych stanów chorobowych.

Hydrochlorotiazylu nie powinno się stosować w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadko występujących sytuacji, w których nie ma możliwości zastosowania żadnego innego leku.

Ponieważ Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo zawiera hydrochlorotiazyl, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):

Ze względu na dostępność bardzo ograniczonych danych na temat stosowania połączenia irbesartan z hydrochlorotiazylem w okresie karmienia piersią nie zaleca się stosowania wspomnianego połączenia w tym okresie, a zamiast tego preferuje się stosowanie innych metod leczenia o bardziej ugruntowanym profilu bezpieczeństwa, szczególnie w przypadku kobiet karmiących piersią noworodki lub wcześniaki.

Hydrochlorotiazyl:

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Diuretyki tiazydowe w wysokich dawkach wywołujących intensywną diurezę mogą hamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania połączenia irbesartan z hydrochlorotiazylem w okresie karmienia piersią. Jeśli w okresie karmienia piersią stosuje się irbesartan w połączeniu z hydrochlorotiazylem, dawka powinna być tak niska jak to tylko możliwe.

Płodność:

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan/Hydrochlorotiazide Aurobindo wywierał wpływ na te zdolności. W przypadku prowadzenia pojazdów 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 irbesartanu + hydrochlorotiazyd (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%). Oprócz tego w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenia kreatyniny (1,1%).

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

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:
bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ 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:	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</i>	Nieznana:	hiperkaliemia

<i>odżywiania:</i>		
<i>Zaburzenia naczyniowe:</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>	Niezbyt często:	żółtaczka
	Nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych substancji czynnych produktu: oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdej z substancji czynnych osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo. W tabelach 2. i 3. poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych substancji czynnych produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo.

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego irbesartanu

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle 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 patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów 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, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta
<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:	śródmiażdżowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	Nieznana:	reakcje anafilaktyczne, toksyczne martwicze oddzielanie się 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:</i>	Nieznana:	osłabienie 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:	żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Ul. Żąbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i 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 skurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwarrytmicznych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II w połączeniach
Kod ATC: C09DA04.

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych substancji czynnych wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każda z tych substancji czynnych 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.

Hydrochlorotiazyd 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. systolic 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/Hydrochlorothiazide Aurobindo 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 produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 150 mg + 12,5 mg 68%, a w przypadku Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 300 mg + 12,5 mg 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego w 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 produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, 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 produktem Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 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 Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg (ang. seated diastolic blood pressure – SeDBP) oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan + 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 + 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 miało ≥ 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 (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 + hydrochlorotiazyd i 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 2,8% i 3,1% pacjentów zawroty głowy jako działania niepożądane odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy

placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie wpływa na farmakokinetykę każdej z substancji czynnych.

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo. 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 nieznan. 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 osiągnane 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 nieznaczco 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 wydalane z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

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 przeprowadzano badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan + hydrochlorotiazyd: potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan + hydrochlorotiazyd 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 + hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania jednej z tych dwóch substancji czynnych 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/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczące zmniejszenie parametrów czerwonych (eryocyty, 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.

Większość z wymienionych powyżej działań wydaje się być skutkiem farmakologicznej aktywności irbesartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem 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 teratogenego irbesartanu + hydrochlorotiazydu 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. 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 irbesartanu + 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 (eryocyty, 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.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój lub rozmnażanie potomstwa. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów

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 znaczącą toksyczność u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogenne u szczura i królika.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Powidon K-30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Sodu stearylofumarany

Otoczka:

150 mg + 12,5 mg & 300 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

300 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo dostępny jest w blistrach PA/Aluminium/PVC/Aluminium i białych nieprzezroczystych butelkach z HDPE z zamknięciem z PP zawierającym watę.

Wielkości opakowań:

Blistry: 1, 14, 28, 30, 56, 90, 98, 100 i 500 tabletek.

Butelki z HDPE: 30 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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**