

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 26,65 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2775 po drugiej stronie.

## 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva (patrz punkt 4.3).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u osób w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 Zentiva 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 Zentiva.

### 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 Zentiva, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

#### Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

W przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

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 Zentiva 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.

#### Aldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 Zentiva leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować 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 Zentiva (patrz punkt 4.5).

#### Testy antydopingowe

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

#### Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z 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 (patrz punkt 4.5). 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 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).

### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania produktu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (patrz punkt 4.8).

### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMCS, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMCS i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMCS, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazylu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazylu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazylu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazylu wystąpił ARDS.

#### Substancje pomocnicze

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyl (w dawkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazylu) 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).

#### Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE

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 Zentiva może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 hydrochlorotiazylu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazylu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą

zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych 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 Zentiva 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.

#### Repaglinid

Irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał  $C_{max}$  i AUC repaglinidu (substytutu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

#### 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 hydrochlorotiazynu

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

*Alkohol*: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywiec Kolestyramina i Kolestypol*: wchłanianie hydrochlorotiazynu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

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

*Glikozydy naparstnicy*: 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 przeciwdnawe:* ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. 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 przepisania pacjentowi produktów uzupełniających wapń 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 hydrochlorotiazydu 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*

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazidu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedzręczawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera hydrochlorotiazyd, 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)*

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

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazydy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva w trakcie karmienia piersią. Jeśli Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

#### 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**

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych 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 zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, z zastosowaniem następującego podziału: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Tabela 1:</b> 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 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>	Niezbyt często: Nieznana:	żółtaczkazapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

#### 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

**Tabela 2:** Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego **irbesartanu**

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

**Table 3:** Działania niepożądane 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 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, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko: Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) 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, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry),

		reakcje typu skórno-tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórno-tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</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:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 wewnątrznacyniową.

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 naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwarytmicznych.

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 receptora angiotensyny II (ARBs) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA04

#### Mechanizm działania

Irbesartan Hydrochlorotiazide Zentiva 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 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 hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu, 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 hydrochlorotiazidu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu, 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 irbesartanu/ hydrochlorotiazydu 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 irbesartanu/ hydrochlorotiazydu 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku irbesartanu/hydrochlorotiazydu 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

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

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8 tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 irbesartanem/ hydrochlorotiazydem 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania irbesartanu/ hydrochlorotiazydu w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej  $\geq 110$  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  $\geq 65$  roku życia, a 2% było  $\geq 75$  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 zmniejszyły 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.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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 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.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\ 000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\ 000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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



### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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.

### Liniowość/nieliniowość

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 osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i  $C_{max}$  irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

### Biotransformacja

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 sprzężanie 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.

### Eliminacja

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 przeprowadzono 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 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/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.

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/hydrochlorotiazylu stosowanych u ludzi.

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

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

#### Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  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  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  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

Istnieją niejednoznaczne dane o genotoksyczności i rakotwórczości uzyskane w niektórych modelach doświadczalnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna uwodniona  
Skrobia kukurydziana żelowana  
Żelaza tlenek czerwony i żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełka zawierające 14 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 28 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 56 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 98 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 56 x 1 tabletkę, w blistrach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

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**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

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

EU/1/06/377/001-005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007  
Data przedłużenia pozwolenia: 27 lutego 2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 65,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2776 po drugiej stronie.

## 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### Specjalne grupy pacjentów

#### Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Zaburzenie czynności wątroby

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva (patrz punkt 4.3).

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u osób w podeszłym wieku.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 Zentiva 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 Zentiva.

### 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 Zentiva, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

### Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

W przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

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 Zentiva 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.

### Aldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 Zentiva leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować 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 Zentiva (patrz punkt 4.5).

#### Testy antidopingowe

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

#### 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 (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.



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

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego 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).

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania produktu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (patrz punkt 4.8).

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu

hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### Substancje pomocnicze

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

#### Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE

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 Zentiva może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych 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 Zentiva jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne).

#### 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.

#### Repaglinid

Irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał  $C_{max}$  i AUC repaglinidu (substytutu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

#### 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 hydrochlorotiazidu

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

*Alkohol*: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywiec Kolestyramina i Kolestypol*: wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywiec jonowymiennych. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

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

*Glikozydy naparstnicy*: 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 przeciwdnawe:* 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 allopurynol;

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

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym tryestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, jego stosowanie w drugim i trzecim tryestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

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

#### Karmienie piersią

##### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)*

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

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### *Hydrochlorotiazyl*

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazylidy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva w trakcie karmienia piersią. Jeśli Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

#### 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**

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych 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 zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, z zastosowaniem następującego podziału: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Tabela 1:</b> 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 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>	Niezbyt często: Nieznana:	żółtaczkazapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

#### 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

**Tabela 2:** Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego **irbesartanu**

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

**Table 3:** Działania niepożądane 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 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, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) 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, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry),

		reakcje typu skórno-tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórno-tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</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:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwarytmicznych.

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 receptora angiotensyny II (ARBs) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA04

#### Mechanizm działania

Irbesartan Hydrochlorotiazide Zentiva 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 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 hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu, 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 hydrochlorotiazidu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu, 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 irbesartanu/ hydrochlorotiazydu 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 irbesartanu/ hydrochlorotiazydu 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku irbesartanu/ hydrochlorotiazydu 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

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

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8 tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 irbesartanem/ hydrochlorotiazydem 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania irbesartanu/ hydrochlorotiazydu w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej  $\geq 110$  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  $\geq 65$  roku życia, a 2% było  $\geq 75$  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.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan 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 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.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\ 000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\ 000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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.

### Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągnięte 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 ( $\geq 65$  lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazylu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

### Biotransformacja

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 sprzężanie 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.

### Eliminacja

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 hydrochlorotiazylu 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 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 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/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.

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/hydrochlorotiazylu stosowanych u ludzi.

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

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

#### Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  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  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  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

Istnieją niejednoznaczne dane o genotoksyczności i rakotwórczości uzyskane w niektórych modelach doświadczalnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna uwodniona  
Skrobia kukurydziana żelowana  
Żelaza tlenek czerwony i żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełka zawierające 14 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 28 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 56 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 98 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełka zawierające 56 x 1 tabletkę, w blistrach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

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**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

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

EU/1/06/377/006-010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007  
Data przedłużenia pozwolenia: 27 lutego 2012

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 38,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2875 po drugiej stronie.

## 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).



### Specjalne grupy pacjentów

#### Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Zaburzenie czynności wątroby

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva (patrz punkt 4.3).

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u osób w podeszłym wieku.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 Zentiva 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 Zentiva.

### 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 Zentiva, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

#### Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

W przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min, ale  $< 60$  ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

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 Zentiva 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.

#### Aldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Działanie na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 Zentiva leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować 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 Zentiva (patrz punkt 4.5).

#### Testy antidopingowe

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

#### 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 (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

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

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego 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).

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórna z zamkniętym kątem przesączania. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania produktu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (patrz punkt 4.8).

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i

niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### Substancje pomocnicze

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

#### Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE

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 Zentiva może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych 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 Zentiva jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne).

#### 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.

#### Repaglinid

Irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał  $C_{max}$  i AUC repaglinidu (substancji OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

#### 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 hydrochlorotiazidu

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

*Alkohol*: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywiec Kolestyramina i Kolestypol*: wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

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

*Glikozydy naparstnicy*: 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 przeciwnawne:* 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 allopurynol;

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

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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)*

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

Nie wiadomo czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazylidy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva w trakcie karmienia piersią. Jeśli Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

#### 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**

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych 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/hydrochlorotiazydu (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). 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 zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, z zastosowaniem następującego podziału: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

**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 Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

**Tabela 2:** Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego **irbesartanu**

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle w klatce piersiowej

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

**Table 3:** Działania niepożądane 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 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, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) 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, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórno- toczenia rumieniowatego, uczynnienie skórno- toczenia 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:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 przeciwarytmicznych.

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 receptora angiotensyny II (ARBs) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA04

#### Mechanizm działania

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 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 hydrochlorotiazynu 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. Przepuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazynu, 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 hydrochlorotiazynu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazynu 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 hydrochlorotiazynu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu 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 hydrochlorotiazynu, 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 irbesartanu\ hydrochlorotiazynu 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, wyniosły w przypadku irbesartanu/ hydrochlorotiazynu 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku irbesartanu/ hydrochlorotiazynu 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

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

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazynem 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/hydrochlorotiazynu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazynu.

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 irbesartanem/ hydrochlorotiazydem 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania irbesartanu/ hydrochlorotiazydu w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej  $\geq 110$  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  $\geq 65$  roku życia, a 2% było  $\geq 75$  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 zmniejszyły 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.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan 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.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\ 000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\ 000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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.

### Liniowość/nieliniowość

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 osiągnięte 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 ( $\geq 65$  lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazynu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

#### Biotransformacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$  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.

#### Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego  $^{14}\text{C}$  irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalane z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyn nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydany przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyn 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 hydrochlorotiazynu 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/hydrochlorotiazyn

Potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyn 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/hydrochlorotiazyn 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/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczne zmniejszenie parametrów czerwonych (eryocyty, hemoglobina, hematokryt);
- w badaniu toksyczności trwającym 6 miesięcy, w którym stosowano irbesartan w dawce 90 mg/kg/dobę, hydrochlorotiazyn w dawce 90 mg/kg/dobę i irbesartan/hydrochlorotiazyn 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 hydrochlorotiazyn, 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 teratogennego 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 ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  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  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  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 teratogennego u szczura i królika.

#### Hydrochlorotiazyd

Istnieją niejednoznaczne dane o genotoksyczności i rakotwórczości uzyskane w niektórych modelach doświadczalnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna  
Magnezu stearynian

#### Powłoczka

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol 3000  
Żelaza tlenek czerwony i żółty  
Wosk Carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko zawierające 14 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 56 x 1 tabletkę powlekaną, w blistrach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

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**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

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

EU/1/06/377/011-016

EU/1/06/377/029-030

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 27 lutego 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 89,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2876 po drugiej stronie.

## 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### Specjalne grupy pacjentów

#### Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Zaburzenie czynności wątroby

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva (patrz punkt 4.3).

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u osób w podeszłym wieku.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 Zentiva 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 Zentiva.

### 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 Zentiva, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

#### Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

W przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min, ale  $< 60$  ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

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 Zentiva 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.

#### Aldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 Zentiva leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować 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 Zentiva (patrz punkt 4.5).

#### Testy antidopingowe

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

#### 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 (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

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

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego 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).

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania produktu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (patrz punkt 4.8).

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i



niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### Substancje pomocnicze

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

#### Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE

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 Zentiva może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych 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 Zentiva jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne).

#### 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.

#### Repaglinid

Irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał  $C_{max}$  i AUC repaglinidu (substytutu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

#### 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 hydrochlorotiazynu

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

*Alkohol*: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywiec Kolestyramina i Kolestypol*: wchłanianie hydrochlorotiazynu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

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

*Glikozydy naparstnicy*: 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 przeciwdnawe:* 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 allopurynol;

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

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym tryestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, jego stosowanie w drugim i trzecim tryestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

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

#### Karmienie piersią

##### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)*

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

Nie wiadomo czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### *Hydrochlorotiazyl*

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazylidy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva w trakcie karmienia piersią. Jeśli Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

#### 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**

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych 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 zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, z zastosowaniem następującego podziału: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Tabela 1:</b> 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 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>	Niezbyt często: Nieznana:	żółtaczkazapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

#### 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

**Tabela 2:** Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego **irbesartanu**

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

**Table 3:** Działania niepożądane 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 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, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko: Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) 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, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry),

		reakcje typu skórno-tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórno-tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</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:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwarytmicznych.

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 receptora angiotensyny II (ARBs) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA04

#### Mechanizm działania

Irbesartan Hydrochlorotiazide Zentiva 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 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 hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu, 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 hydrochlorotiazidu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu, 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 irbesartanu/hydrochlorotiazylu 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 irbesartanu/ hydrochlorotiazylu 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku irbesartanu/ hydrochlorotiazylu 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów, niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyl 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 hydrochlorotiazylem 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/hydrochlorotiazylu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazylu.

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

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie irbesartanem/ hydrochlorotiazylem 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 hydrochlorotiazylem 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania irbesartanu/ hydrochlorotiazylu w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej  $\geq 110$  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/hydrochlorotiazyl 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/hydrochlorotiazyl 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  $\geq 65$  roku życia, a 2% było  $\geq 75$  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 zmniejszyły się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyl 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.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan 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 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.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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.

### Liniowość/nieliniowość

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 osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i  $C_{max}$  irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

### Biotransformacja

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 sprzężanie 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.

### Eliminacja

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 przeprowadzono 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 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/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.

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/hydrochlorotiazylu stosowanych u ludzi.

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

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

#### Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  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  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  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

Istnieją niejednoznaczne dane o genotoksyczności i rakotwórczości uzyskane w niektórych modelach doświadczalnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna  
Magnezu stearynian

#### Powłoczka

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol 3000  
Żelaza tlenek czerwony i żółty  
Wosk Carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko zawierające 14 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 90 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.  
Pudełko zawierające 56 x 1 tabletkę powlekana, w blisterach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

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**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

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

EU/1/06/377/017-022  
EU/1/06/377/031-032

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007  
Data przedłużenia pozwolenia: 27 lutego 2012

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletki powlekane.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 53,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

barwy różowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2788 po drugiej stronie.

## 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 punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

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

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

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Hydrochlorothiazide Zentiva (patrz punkt 4.3).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u osób w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 Zentiva 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 Zentiva.

### 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 Zentiva, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.



#### Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

W przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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  $\geq 30$  ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min, ale  $< 60$  ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

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 Zentiva 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.

#### Aldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy.

Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, 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 Zentiva leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

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

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować 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 Zentiva (patrz punkt 4.5).

#### Testy antidopingowe

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

#### 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 (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

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

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego 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).

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórna z zamkniętym kątem przesączania. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania produktu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (patrz punkt 4.8).

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i

niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### Substancje pomocnicze

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

#### Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE

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

#### Repaglinid

Irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał  $C_{max}$  i AUC repaglinidu (substytutu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

#### 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 hydrochlorotiazynu

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

*Alkohol*: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywiec Kolestyramina i Kolestypol*: wchłanianie hydrochlorotiazynu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

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

*Glikozydy naparstnicy*: 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 przeciwnadciśnieniowe:* 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 allopurynol;

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

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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)*

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

Nie wiadomo czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyl przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazylidy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva w trakcie karmienia piersią. Jeśli Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

#### 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**

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyl

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki irbesartanu/hydrochlorotiazylu (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 zdarzenia 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.

<b>Tabela 1:</b> 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
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Nieznana:	dyspepsja, zaburzenia smaku
	Często:	zaburzenia w oddawaniu moczu
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Nieznana:	zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często:	obrzęki kończyn
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana:	bóle stawowe, bóle mięśniowe
	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>	Niezbyt często:	żółtaczką
	Nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby



<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido
------------------------------------------------	-----------------	-------------------------------------------------

#### 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

**Tabela 2:** Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego **irbesartanu**

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

**Table 3:** Działania niepożądane 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 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, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
	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, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórno-tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórno-tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</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:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. 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 przeciwarytmicznych.

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 receptora angiotensyny II (ARBs) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA04

### Mechanizm działania

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 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 hydrochlorotiazidu 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. Przepuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazidu, 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 hydrochlorotiazidu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu, 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 irbesartanu\hydrochlorotiazidu 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, wyniosły w przypadku irbesartanu/ hydrochlorotiazidu 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku irbesartanu/ hydrochlorotiazidu 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego

na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

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

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem 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/hydrochlorotiazylu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących irbesartanu/ hydrochlorotiazylu, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazylu.

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

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie produktem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 hydrochlorotiazylem 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania irbesartanu/ hydrochlorotiazylu w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej  $\geq 110$  mmHg (ang. *seated diastolic blood pressure* – SeDBP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyl 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/hydrochlorotiazyl 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  $\geq 65$  roku życia, a 2% było  $\geq 75$  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/hydrochlorotiazyl 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.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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 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.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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.

### Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągnięte 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 ( $\geq 65$  lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

### Biotransformacja

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.

### Eliminacja

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 przeprowadzono 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 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/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.

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

U szczurów nie stwierdzono działania teratogennego irbesartanu/hydrochlorotiazyd podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazyd, stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi zarówno dotyczących irbesartanu, jaki i hydrochlorotiazyd, 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 klastrogenność podczas stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazyd. W badaniach na zwierzętach, nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazyd.

### Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  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  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  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 teratogennego u szczura i królika.

#### Hydrochlorotiazyd

Istnieją niejednoznaczne dane o genotoksyczności i rakotwórczości uzyskane w niektórych modelach doświadczalnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Skrobia kukurydziana żelowana  
Krzemionka koloidalna  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek czerwony i żółty

#### Powłoczka

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol 3350  
Żelaza tlenek czerwony i czarny  
Wosk Carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.



#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko zawierające 14 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 56 x 1 tabletkę powlekana, w blistrach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

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**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

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

EU/1/06/377/023-028

EU/1/06/377/033-034

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 27 lutego 2012

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Sanofi Winthrop Industrie  
1 Rue de la vierge  
Ambarès et Lagrave  
33 565 Carbon Blanc Cedex  
Francja

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37 100 Tours  
Francja

Sanofi-Aventis, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)  
Riells i Viabrea, 17404 Girona  
Hiszpania

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką zawiera: irbesartan 150 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletką  
98 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
EXP = termin ważności

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/377/001 - 14 tabletek  
EU/1/06/377/002 - 28 tabletek  
EU/1/06/377/003 - 56 tabletek  
EU/1/06/377/004 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/377/005 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot = numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

14-28-56-98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

56 x 1 tabletki

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką zawiera: irbesartan 300 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletką  
98 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
EXP =termin ważności

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/377/006 - 14 tabletek  
EU/1/06/377/007 - 28 tabletek  
EU/1/06/377/008 - 56 tabletek  
EU/1/06/377/009 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/377/010 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot = numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

14-28-56-98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

56 x 1 tabletki

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką zawiera: irbesartan 150 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
30 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletką  
84 tabletek  
90 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
EXP = termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/377/011 - 14 tabletek  
EU/1/06/377/012 - 28 tabletek  
EU/1/06/377/029 - 30 tabletek  
EU/1/06/377/013 - 56 tabletek  
EU/1/06/377/014 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/377/015 - 84 tabletek  
EU/1/06/377/030 - 90 tabletek  
EU/1/06/377/016 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot = numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera: irbesartan 300 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
30 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletkę  
84 tabletek  
90 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
EXP = termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/377/017 - 14 tabletek  
EU/1/06/377/018 - 28 tabletek  
EU/1/06/377/031 - 30 tabletek  
EU/1/06/377/019 - 56 tabletek  
EU/1/06/377/020 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/377/021 - 84 tabletek  
EU/1/06/377/032 - 90 tabletek  
EU/1/06/377/022 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot = numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletki powlekane  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera: irbesartan 300 mg i hydrochlorotiazyd 25 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
30 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletkę  
84 tabletek  
90 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
EXP = termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/377/023 - 14 tabletek  
EU/1/06/377/024 - 28 tabletek  
EU/1/06/377/033 - 30 tabletek  
EU/1/06/377/025 - 56 tabletek  
EU/1/06/377/026 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/377/027 - 84 tabletek  
EU/1/06/377/034 - 90 tabletek  
EU/1/06/377/028 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot = numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazylu.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyl jest jednym z grupy leków (zwanym tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazylu oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:**

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądność twarzy, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny aldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.
- w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub jeśli w trakcie leczenia **pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów złośliwych nowotworów skóry i warg (nieczerniakowy złośliwy nowotwór skóry). Podczas przyjmowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV,
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

### Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **dietę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty lub nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpi **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a

twardówką) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka – mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodni od przyjęcia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Może to prowadzić do trwałej utraty wzroku jeśli nie będzie leczone. Jeśli u pacjenta wcześniej wystąpiło uczulenie na penicylinę lub sulfonamid, może on być bardziej narażony na rozwój tej choroby. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

### **Inne leki i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).”

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne, takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

### **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva z jedzeniem i pićciem**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej

niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę.** Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma nietolerancję niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

**Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera sód.** Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, to jedna lub dwie tabletki na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

### **Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom**

Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

**W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów** lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva to:

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

#### **Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu**

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: ból głowy, dzwonienie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białkówek oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

#### **Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu**

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), zmniejszonej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) oraz o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) i małym stężeniu cukru we krwi.

#### **Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno**

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

**Bardzo rzadkie działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

**Częstość występowania „częstość nieznana”** (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry); osłabienie widzenia lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia (możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko - nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką lub wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania).

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem mogą nasilać się wraz ze zwiększeniem jego dawki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkę leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna uwodniona, skrobia kukurydziana żelowana, żelaza tlenek czerwony i żółty (E172). Patrz punkt 2. „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletkę są barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2775 po drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletkę pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 56 lub 98 tabletek. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

### Wytwórca

Sanofi Winthrop Industrie  
1 Rue de la vierge  
Ambarès et Lagrave  
33 565 Carbon Blanc Cedex  
Francja

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37 100 Tours  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

#### Lietuva

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

#### България

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com



**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazylu.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyl jest jednym z grupy leków (zwanymi tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazylu oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva:**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:**

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądność twarzy, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.
- w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub jeśli w trakcie leczenia **pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów złośliwych nowotworów skóry i warg (nieczerniakowy złośliwy nowotwór skóry). Podczas przyjmowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV,
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

### Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **dietę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty lub nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpi **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a

twardówką) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka – mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodni od przyjęcia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Może to prowadzić do trwałej utraty wzroku jeśli nie będzie leczone. Jeśli u pacjenta wcześniej wystąpiło uczulenie na penicylinę lub sulfonamid, może on być bardziej narażony na rozwój tej choroby. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

### **Inne leki i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).”

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne, takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

### **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva z jedzeniem i pićciem**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej

niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę.** Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma nietolerancję niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

**Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera sód.** Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, to jedna tabletkę na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

### **Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom**

Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

**W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów** lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva to:

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

#### **Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu**

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: ból głowy, dzwonienie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białkówek oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

#### **Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu**

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), zmniejszonej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) oraz o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) i małym stężeniu cukru we krwi.

#### **Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno**

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczkę (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

**Bardzo rzadkie działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

**Częstość występowania „częstość nieznana”** (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry); osłabienie widzenia lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia (możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko - nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką lub wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania).

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem mogą nasilać się wraz ze zwiększeniem jego dawki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.



Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkę leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna uwodniona, skrobia kukurydziana żelowana, żelaza tlenek czerwony i żółty (E172). Patrz punkt 2. „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletkę są barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2776 po drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletkę pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 56 lub 98 tabletek. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

### Wytwórca

Sanofi Winthrop Industrie  
1 Rue de la vierge  
Ambarès et Lagrave  
33 565 Carbon Blanc Cedex  
Francja

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37 100 Tours  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

#### Lietuva

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

#### България

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark Aps  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazylu.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyl jest jednym z grupy leków (zwanym tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazylu oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva:**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:**

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarzą, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.
- w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub jeśli w trakcie leczenia **pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów złośliwych nowotworów skóry i warg (nieczerniakowy złośliwy nowotwór skóry). Podczas przyjmowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV,
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Cięża”).

### Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **dietę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty lub nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpią **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a

twardówką) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka – mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodni od przyjęcia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Może to prowadzić do trwałej utraty wzroku jeśli nie będzie leczone. Jeśli u pacjenta wcześniej wystąpiło uczulenie na penicylinę lub sulfonamid, może on być bardziej narażony na rozwój tej choroby. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

### **Inne leki i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).”

### **Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:**

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne, takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

### **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva z jedzeniem i piciem**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej

niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę.** Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma nietolerancję niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

**Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera sód.** Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, to jedna lub dwie tabletki na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

### **Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom**

Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

**W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów** lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva to:

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

#### **Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu**

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: ból głowy, dzwonienie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).



Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

#### **Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu**

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), zmniejszonej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) oraz o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) i małym stężeniu cukru we krwi.

#### **Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno**

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczkę (zażółcenie skóry i (lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

**Bardzo rzadkie działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

**Częstość występowania „częstość nieznana”** (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry); osłabienie widzenia lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia (możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko - nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką lub wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania).

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem mogą nasilać się wraz ze zwiększeniem jego dawki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkę powlekana leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek, makrogol 3000, czerwony i żółty tlenek żelaza, wosk Carnauba. Patrz punkt 2. „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletkę powlekane są barwy brzoskwiniowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2875 po drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletkę powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

### Wytwórca

Sanofi Winthrop Industrie  
1 Rue de la vierge  
Ambarès et Lagrave  
33 565 Carbon Blanc Cedex  
Francja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37 100 Tours  
Francja

Sanofi-Aventis, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)  
Riells i Viabrea, 17404 Girona  
Hiszpania

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland****Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazylu.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyl jest jednym z grupy leków (zwanymi tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazylu oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.**

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva:**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:**

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarzą, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.
- w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub jeśli w trakcie leczenia **pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów złośliwych nowotworów skóry i warg (nieczerniakowy złośliwy nowotwór skóry). Podczas przyjmowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV,
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Cięża”).

### Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **dietę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty lub nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpią **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a

twardówką) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka – mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodni od przyjęcia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Może to prowadzić do trwałej utraty wzroku jeśli nie będzie leczone. Jeśli u pacjenta wcześniej wystąpiło uczulenie na penicylinę lub sulfonamid, może on być bardziej narażony na rozwój tej choroby. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

### **Inne leki i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:**

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne, takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

### **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva z jedzeniem i piciem**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej

niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:**

Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę.** Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma nietolerancję niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

**Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera sód.** Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, to jedna tabletkę na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

### **Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom**

Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.



W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

**W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów** lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva to:

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

#### **Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu**

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: ból głowy, dzwonienie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białkówek oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

#### **Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu**

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), zmniejszonej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) oraz o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) i małym stężeniu cukru we krwi.

#### **Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno**

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczkę (zażółcenie skóry i (lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

**Bardzo rzadkie działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

**Częstość występowania „częstość nieznana”** (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry); osłabienie widzenia lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia (możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko - nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką lub wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania).

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem mogą nasilać się wraz ze zwiększeniem jego dawki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletką powlekana leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek, makrogol 3000, czerwony i żółty tlenek żelaza, воск Carnuba. Patrz punkt 2. „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę”.

### **Jak wygląda lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i co zawiera opakowanie**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane są barwy brzoskwiniowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2876 po drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

### **Wytwórca**

Sanofi Winthrop Industrie  
1 Rue de la Vierge  
Ambarès et Lagrave  
33 565 Carbon Blanc Cedex  
Francja

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37 100 Tours  
Francja

Sanofi-Aventis, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63.09)  
Riells i Viabrea, 17404 Girona  
Hiszpania

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletki powlekane**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i w jakim celu się go stosuje**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazylu.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyl jest jednym z grupy leków (zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazylu oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva:**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, **jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:**

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.
- w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub jeśli w trakcie leczenia **pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów złośliwych nowotworów skóry i warg (nieczerniakowy złośliwy nowotwór skóry). Podczas przyjmowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV,
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Cięża”).

### Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **dietę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty lub nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpią **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a

twardówką) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka – mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodni od przyjęcia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Może to prowadzić do trwałej utraty wzroku jeśli nie będzie leczone. Jeśli u pacjenta wcześniej wystąpiło uczulenie na penicylinę lub sulfonamid, może on być bardziej narażony na rozwój tej choroby. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

### **Inne leki i Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne, takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

### **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva z jedzeniem i piciem**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej



niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę.** Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że ma nietolerancję niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

**Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera sód.** Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

### **Dawkowanie**

Zalecana dawka leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, to jedna tabletkę na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

### **Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom**

Nie należy podawać leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

**W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów** lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva to:

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

#### **Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu**

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: ból głowy, dzwonienie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

#### **Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu**

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), zmniejszonej liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) oraz o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) i małym stężeniu cukru we krwi.

#### **Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno**

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczkę (zażółcenie skóry i (lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

**Bardzo rzadkie działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób):

- ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

**Częstość występowania „częstość nieznana”** (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry); osłabienie widzenia lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia (możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko - nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką lub wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania).

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem mogą nasilać się wraz ze zwiększeniem jego dawki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletką powlekana leku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazylu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, czerwony, żółty i czarny tlenek żelaza, przeżelatynizowana skrobia kukurydziana, wosk Carnauba. Patrz punkt 2. „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zawiera laktozę”.

### Jak wygląda lek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletki powlekane są barwy różowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2788 po drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

### Wytwórca

Sanofi Winthrop Industrie  
1 Rue de la vierge  
Ambarès et Lagrave  
33 565 Carbon Blanc Cedex  
Francja

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37 100 Tours  
Francja

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
Zentiva, k.s.

**Lietuva**  
Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**  
Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**  
Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**  
Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**  
Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**  
Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**  
Zentiva, d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**  
Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**  
Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**  
Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**  
Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**  
ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.