

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Barwy brzoskwiowej, dwustronnie wypukła, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2775 wygrawerowanym na 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 punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę.

W razie potrzeby, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek: ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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 BMS, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być wymagane dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 hipokalemii 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 BMS, 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 BMS 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 hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (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. 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 (AIIARs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

**Inne leki przeciwnadciśnieniowe:** przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

**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 BMS może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

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

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

*Alkohol:* może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywność: Cholestyramina i Kolestipol:* wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywności jonowymiennych;

*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 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;

*Inne interakcje:* tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, bepryden) 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 Ciąża i laktacja

##### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, 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).

Tiazydowe leki moczopędne przenikają przez barierę łożyskową i są obecne we krwi pępowinowej. Mogą powodować zmniejszenie przepływu przez łożysko, zaburzenia elektrolitowe u płodu i możliwość innych reakcji, które występowały u osób dorosłych. Donoszono o przypadkach trombocytopenii u noworodków lub żółtaczkę u płodów lub noworodków podczas leczenia matek tiazydowymi lekami moczopędnymi. Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera

hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

#### Karmienie piersią:

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wywierał wpływ na te zdolności. 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 zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd:

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo, w których 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało różne dawki (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorotiazyd).

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1:** Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych\*

|                                                                        |                 |                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Często:         | zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej |
|                                                                        | Niezbyt często: | zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy                                                    |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Niezbyt często: | omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki                                           |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Często:         | zawroty głowy                                                                                     |
|                                                                        | Niezbyt często: | ortostatyczne zawroty głowy                                                                       |
|                                                                        | Nieznana:       | bóle głowy                                                                                        |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>                                     | Nieznana:       | szumy uszne                                                                                       |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana:       | kaszel                                                                                            |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Często:         | nudności/wymioty                                                                                  |
|                                                                        | Niezbyt często: | biegunka                                                                                          |
|                                                                        | Nieznana:       | dyspepsja, zaburzenia smaku                                                                       |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg</i>                                         | Często:         | zaburzenia w oddawaniu moczu                                                                      |

|                                                           |                 |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>moczowych:</i>                                         | Nieznana:       | zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> | Niezbyt często: | obrzęki kończyn                                                                                                              |
|                                                           | Nieznana:       | bóle stawowe, bóle mięśniowe                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>               | Nieznana:       | hiperkaliemia                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia naczyniowe:</i>                             | Niezbyt często: | nagłe zaczerwienienie twarzy                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>       | Często:         | znużenie                                                                                                                     |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>                | Nieznana:       | reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka                                                |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>              | Nieznana:       | zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby                                                                            |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>            | Niezbyt często: | zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido                                                                              |

\* częstość działań niepożądanych stwierdzonych na podstawie raportów spontanicznych określono jako "nieznana".

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

|                                                     |                 |                          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> | Niezbyt często: | bóle w klatce piersiowej |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|

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

|                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Nieznana: | zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Nieznana: | zaburzenia rytmu serca                                                                                                                                                                          |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>                             | Nieznana: | niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Nieznana: | Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia oka:</i>                                                 | Nieznana: | przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana: | zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)                                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Nieznana: | zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu                                                                                  |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>                              | Nieznana: | śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek                                                                                                                                       |

|                                                     |           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>        | Nieznana: | reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroza 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: | żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka zastoinowa)                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia psychiczne:</i>                       | Nieznana: | depresja, zaburzenia snu                                                                                                                                                                                                                                                |

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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 angiotensyny II, preparaty złożone  
Kod ATC: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 przeciwnadciśnieniowych 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. systolic 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 produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 BMS 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 i bezpieczeństwo stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd: potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania 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, którym 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/hydrochlorotiazidu stosowanych u ludzi.

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

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

**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.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Sól sodowa kroskarmelozy  
Laktoza jednowodna  
Stearynian magnezu  
Uwodniony koloidalny dwutlenek krzemu  
Preżelatynizowana skrobia kukurydziana  
Czerwony i żółty tlenek żelaza (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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; 1 blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 28 tabletek; 2 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 56 tabletek; 4 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 98 tabletek; 7 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 56 x 1 tabletkę; 7 blisterów perforowanych z PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze po 8 x 1 tabletkę w każdym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/001-005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007

Data przedłużenia pozwolenia:

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Barwy brzoskwiowej, dwustronnie wypukła, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2776 wygrawerowanym na 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 punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę.

W razie potrzeby, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek: ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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 BMS, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być wymagane dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 BMS, 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 BMS 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 hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (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. 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 (AIIARs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

**Inne leki przeciwnadciśnieniowe:** przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

**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 BMS może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

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

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

*Alkohol:* może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywność: Cholestyramina i Kolestipol:* wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywności jonowymiennych;

*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 dna 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;

*Inne interakcje:* tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, bepryden) 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 Ciąża i laktacja

##### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, 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).

Tiazydowe leki moczopędne przenikają przez barierę łożyskową i są obecne we krwi pępowinowej. Mogą powodować zmniejszenie przepływu przez łożysko, zaburzenia elektrolitowe u płodu i możliwość innych reakcji, które występowały u osób dorosłych. Donoszono o przypadkach trombocytopenii u noworodków lub żółtaczkę u płodów lub noworodków podczas leczenia matek tiazydowymi lekami moczopędnymi. Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera

hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

#### Karmienie piersią:

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wywierał wpływ na te zdolności. 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 zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd:

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo, w których 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało różne dawki (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorotiazyd).

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1:** Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych\*

|                                                                        |                 |                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Często:         | zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej |
|                                                                        | Niezbyt często: | zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy                                                    |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Niezbyt często: | omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki                                           |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Często:         | zawroty głowy                                                                                     |
|                                                                        | Niezbyt często: | ortostatyczne zawroty głowy                                                                       |
|                                                                        | Nieznana:       | bóle głowy                                                                                        |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>                                     | Nieznana:       | szumy uszne                                                                                       |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana:       | kaszel                                                                                            |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Często:         | nudności/wymioty                                                                                  |
|                                                                        | Niezbyt często: | biegunka                                                                                          |
|                                                                        | Nieznana:       | dyspepsja, zaburzenia smaku                                                                       |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg</i>                                         | Często:         | zaburzenia w oddawaniu moczu                                                                      |

|                                                           |                 |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>moczowych:</i>                                         | Nieznana:       | zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> | Niezbyt często: | obrzęki kończyn                                                                                                              |
|                                                           | Nieznana:       | bóle stawowe, bóle mięśniowe                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>               | Nieznana:       | hiperkaliemia                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia naczyniowe:</i>                             | Niezbyt często: | nagłe zaczerwienienie twarzy                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>       | Często:         | znużenie                                                                                                                     |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>                | Nieznana:       | reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka                                                |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>              | Nieznana:       | zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby                                                                            |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>            | Niezbyt często: | zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido                                                                              |

\* częstość działań niepożądanych stwierdzonych na podstawie raportów spontanicznych określono jako "nieznana".

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

|                                                     |                 |                          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> | Niezbyt często: | bóle w klatce piersiowej |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|

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

|                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Nieznana: | zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Nieznana: | zaburzenia rytmu serca                                                                                                                                                                          |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>                             | Nieznana: | niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Nieznana: | Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia oka:</i>                                                 | Nieznana: | przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana: | zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)                                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Nieznana: | zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu                                                                                  |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>                              | Nieznana: | śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek                                                                                                                                       |

|                                                     |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>        | Nieznana: | reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekrotyzacja naskórka, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórno-tętnicze rumieniowatego, uczynnienie skórno-tętnicze rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</i>   | Nieznana: | osłabienie mięśniowe, skurcze mięśni                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Zaburzenia naczyniowe:</i>                       | Nieznana: | niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> | Nieznana: | gorączka                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>        | Nieznana: | żółtaczka (wewnątrzwątrobowo-żółciowa)                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Zaburzenia psychiczne:</i>                       | Nieznana: | depresja, zaburzenia snu                                                                                                                                                                                                                                                       |

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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 przeciwaritmicznych.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 przeciwnadciśnieniowych tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazydu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

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

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/hydrochlorotiazidu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazidu.

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 BMS 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 i bezpieczeństwo stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd: potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania 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, którym 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/hydrochlorotiazidu stosowanych u ludzi.

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

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

**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.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Sól sodowa kroskarmelozy  
Laktoza jednowodna  
Stearynian magnezu  
Uwodniony koloidalny dwutlenek krzemu  
Preżelatynizowana skrobia kukurydziana  
Czerwony i żółty tlenek żelaza (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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; 1 blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 28 tabletek; 2 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 56 tabletek; 4 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 98 tabletek; 7 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek.  
Pudełka zawierające 56 x 1 tabletkę; 7 blisterów perforowanych z PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze po 8 x 1 tabletkę w każdym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/006-010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007

Data przedłużenia pozwolenia:

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Barwy brzoskwiowej, dwustronnie wypukła, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2875 wygrawerowanym na 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 punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę. W razie potrzeby, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek: ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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 BMS, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być wymagane dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 hipokalemii 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 BMS, 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 BMS 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 hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (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. 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 (AIIARs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

**Inne leki przeciwnadciśnieniowe:** przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

**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 BMS może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

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

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

*Alkohol:* może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywność: Cholestyramina i Kolestipol:* wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywności jonowymiennych;

*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 dna moczanowej. 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;

*Inne interakcje:* tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, bepryden) 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 Ciąża i laktacja

##### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, 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 ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Tiazydowe leki moczopędne przenikają przez barierę łożyskową i są obecne we krwi pępowinowej. Mogą powodować zmniejszenie przepływu przez łożysko, zaburzenia elektrolitowe u płodu i możliwość innych reakcji, które występowały u osób dorosłych. Donoszono o przypadkach trombocytopenii u noworodków lub żółtaczkę u płodów lub noworodków podczas leczenia matek tiazydowymi lekami moczopędnymi. Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera

hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

#### Karmienie piersią:

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wywierał wpływ na te zdolności. 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 zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd:

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo, w których 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało różne dawki (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorotiazyd).

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1:** Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych\*

|                                                                        |                 |                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Często:         | zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej |
|                                                                        | Niezbyt często: | zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy                                                    |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Niezbyt często: | omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki                                           |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Często:         | zawroty głowy                                                                                     |
|                                                                        | Niezbyt często: | ortostatyczne zawroty głowy                                                                       |
|                                                                        | Nieznana:       | bóle głowy                                                                                        |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>                                     | Nieznana:       | szumy uszne                                                                                       |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana:       | kaszel                                                                                            |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Często:         | nudności/wymioty                                                                                  |
|                                                                        | Niezbyt często: | biegunka                                                                                          |
|                                                                        | Nieznana:       | dyspepsja, zaburzenia smaku                                                                       |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg</i>                                         | Często:         | zaburzenia w oddawaniu moczu                                                                      |

|                                                           |                 |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>moczowych:</i>                                         | Nieznana:       | zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> | Niezbyt często: | obrzęki kończyn                                                                                                              |
|                                                           | Nieznana:       | bóle stawowe, bóle mięśniowe                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>               | Nieznana:       | hiperkaliemia                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia naczyniowe:</i>                             | Niezbyt często: | nagłe zaczerwienienie twarzy                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>       | Często:         | znużenie                                                                                                                     |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>                | Nieznana:       | reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka                                                |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>              | Nieznana:       | zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby                                                                            |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>            | Niezbyt często: | zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido                                                                              |

\* częstość działań niepożądanych stwierdzonych na podstawie raportów spontanicznych określono jako „nieznana”.

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

|                                                     |                 |                          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> | Niezbyt często: | bóle w klatce piersiowej |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|

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

|                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Nieznana: | zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Nieznana: | zaburzenia rytmu serca                                                                                                                                                                          |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>                             | Nieznana: | niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Nieznana: | Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia oka:</i>                                                 | Nieznana: | przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana: | zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)                                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Nieznana: | zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu                                                                                  |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>                              | Nieznana: | śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek                                                                                                                                       |

|                                                     |           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>        | Nieznana: | reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroza 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: | żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka zastoinowa)                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia psychiczne:</i>                       | Nieznana: | depresja, zaburzenia snu                                                                                                                                                                                                                                                |

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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 przeciwaritmicznych.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 przeciwnadciśnieniowych 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. systolic 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 produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 BMS 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 i bezpieczeństwo stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/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 stanowił 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd: potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania 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 krwinek (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, którym 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/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 hydrochlorotiazidem.

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 krwinek (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.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokryształiczna

Sól sodowa kroscarmelozy

Hypromeloza

Dwutlenek krzemu

Stearynian magnezu

Powłoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Dwutlenek tytanu

Makrogol 3000

Czerwony i żółty tlenek żelaza

Wosk carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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; 1 blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych; 2 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych; 4 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych; 6 blistrów PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych; 7 blistrów PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 56 x 1 tabletka powlekana; 7 blistrów perforowanych z PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 8 x 1 tabletka powlekana w każdym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/011-016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007  
Data przedłużenia pozwolenia:

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Barwy brzoskwiowej, dwustronnie wypukła, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2876 wygrawerowanym na 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 punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę. W razie potrzeby, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek: ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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 BMS, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być wymagane dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 hipokalemii 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 BMS, 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 BMS 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 hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (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. 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 (AIIARs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

**Inne leki przeciwnadciśnieniowe:** przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

**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 BMS może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

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

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

*Alkohol:* może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywność: Cholestyramina i Kolestipol:* wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywności jonowymiennych;

*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 dna moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfonpirazonu. 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;

*Inne interakcje:* tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, bepryden) 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 Ciąża i laktacja

##### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, 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).

Tiazydowe leki moczopędne przenikają przez barierę łożyskową i są obecne we krwi pępowinowej. Mogą powodować zmniejszenie przepływu przez łożysko, zaburzenia elektrolitowe u płodu i możliwość innych reakcji, które występowały u osób dorosłych. Donoszono o przypadkach trombocytopenii u noworodków lub żółtaczkę u płodów lub noworodków podczas leczenia matek tiazydowymi lekami moczopędnymi. Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera

hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

#### Karmienie piersią:

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wywierał wpływ na te zdolności. 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 zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd:

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo, w których 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało różne dawki (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorotiazyd).

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1:** Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych\*

|                                                                        |                 |                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Często:         | zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej |
|                                                                        | Niezbyt często: | zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy                                                    |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Niezbyt często: | omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki                                           |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Często:         | zawroty głowy                                                                                     |
|                                                                        | Niezbyt często: | ortostatyczne zawroty głowy                                                                       |
|                                                                        | Nieznana:       | bóle głowy                                                                                        |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>                                     | Nieznana:       | szumy uszne                                                                                       |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana:       | kaszel                                                                                            |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Często:         | nudności/wymioty                                                                                  |
|                                                                        | Niezbyt często: | biegunka                                                                                          |
|                                                                        | Nieznana:       | dyspepsja, zaburzenia smaku                                                                       |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg</i>                                         | Często:         | zaburzenia w oddawaniu moczu                                                                      |

|                                                           |                 |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>moczowych:</i>                                         | Nieznana:       | zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> | Niezbyt często: | obrzęki kończyn                                                                                                              |
|                                                           | Nieznana:       | bóle stawowe, bóle mięśniowe                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>               | Nieznana:       | hiperkaliemia                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia naczyniowe:</i>                             | Niezbyt często: | nagłe zaczerwienienie twarzy                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>       | Często:         | znużenie                                                                                                                     |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>                | Nieznana:       | reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka                                                |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>              | Nieznana:       | zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby                                                                            |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>            | Niezbyt często: | zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido                                                                              |

\* częstość działań niepożądanych stwierdzonych na podstawie raportów spontanicznych określono jako „nieznana”.

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

|                                                     |                 |                          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> | Niezbyt często: | bóle w klatce piersiowej |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|

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

|                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Nieznana: | zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Nieznana: | zaburzenia rytmu serca                                                                                                                                                                          |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>                             | Nieznana: | niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Nieznana: | Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia oka:</i>                                                 | Nieznana: | przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana: | zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)                                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Nieznana: | zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu                                                                                  |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>                              | Nieznana: | śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek                                                                                                                                       |

|                                                     |           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>        | Nieznana: | reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroza 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: | żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka zastoinowa)                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia psychiczne:</i>                       | Nieznana: | depresja, zaburzenia snu                                                                                                                                                                                                                                                |

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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 przeciwaritmicznych.

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

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 przeciwnadciśnieniowych 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. systolic 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 produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/hydrochlorotiazidu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazidu.

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 BMS 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 i bezpieczeństwo stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/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 stanowił 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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 klirensem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd: potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania 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 krwinek (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, którym 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/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 krwinek (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.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokryształiczna  
Sól sodowa kroscarmelozy  
Hypromeloza  
Dwutlenek krzemu  
Stearynian magnezu

Powłoczka:

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Dwutlenek tytanu  
Makrogol 3000  
Czerwony i żółty tlenek żelaza  
Wosk carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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; 1 blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych.  
Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych; 2 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.  
Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych; 4 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.  
Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych; 6 blistrów PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.  
Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych; 7 blistrów PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.  
Pudełko zawierające 56 x 1 tabletka powlekana; 7 blistrów perforowanych z PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 8 x 1 tabletka powlekana w każdym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/017-022

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007  
Data przedłużenia pozwolenia:

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletki powlekane.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Barwy różowej, dwustronnie wypukła, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2788 wygrawerowanym na 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 punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę. W razie potrzeby, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek: ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1) lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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 BMS, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę może być wymagane dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 BMS, 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 BMS 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 hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (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. 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 (AIIARs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

**Inne leki przeciwnadciśnieniowe:** przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

**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 BMS może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

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

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

*Alkohol:* może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

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

*Żywność: Cholestyramina i Kolestipol:* wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywności jonowymiennych;

*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 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;

*Inne interakcje:* tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, bepryden) 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 Ciąża i laktacja

##### Ciąża:

|                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4). |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, 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).

Tiazydowe leki moczopędne przenikają przez barierę łożyskową i są obecne we krwi pępowinowej. Mogą powodować zmniejszenie przepływu przez łożysko, zaburzenia elektrolitowe u płodu i możliwość innych reakcji, które występowały u osób dorosłych. Donoszono o przypadkach trombocytopenii u noworodków lub żółtaczkę u płodów lub noworodków podczas leczenia matek tiazydowymi lekami moczopędnymi. Ponieważ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera

hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

#### Karmienie piersią:

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wywierał wpływ na te zdolności. 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 zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd:

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo, w których 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało różne dawki (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorotiazyd).

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1:** Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych\*

|                                                                        |                 |                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Często:         | zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej |
|                                                                        | Niezbyt często: | zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy                                                    |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Niezbyt często: | omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki                                           |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Często:         | zawroty głowy                                                                                     |
|                                                                        | Niezbyt często: | ortostatyczne zawroty głowy                                                                       |
|                                                                        | Nieznana:       | bóle głowy                                                                                        |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>                                     | Nieznana:       | szumy uszne                                                                                       |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana:       | kaszel                                                                                            |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Często:         | nudności/wymioty                                                                                  |
|                                                                        | Niezbyt często: | biegunka                                                                                          |
|                                                                        | Nieznana:       | dyspepsja, zaburzenia smaku                                                                       |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg</i>                                         | Często:         | zaburzenia w oddawaniu moczu                                                                      |

|                                                           |                 |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>moczowych:</i>                                         | Nieznana:       | zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> | Niezbyt często: | obrzęki kończyn                                                                                                              |
|                                                           | Nieznana:       | bóle stawowe, bóle mięśniowe                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>               | Nieznana:       | hiperkaliemia                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia naczyniowe:</i>                             | Niezbyt często: | nagłe zaczerwienienie twarzy                                                                                                 |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>       | Często:         | znużenie                                                                                                                     |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>                | Nieznana:       | reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka                                                |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>              | Nieznana:       | zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby                                                                            |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>            | Niezbyt często: | zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido                                                                              |

\* częstość działań niepożądanych stwierdzonych na podstawie raportów spontanicznych określono jako „nieznana”.

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

|                                                     |                 |                          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> | Niezbyt często: | bóle w klatce piersiowej |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|

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

|                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                                          | Nieznana: | zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. |
| <i>Zaburzenia serca:</i>                                               | Nieznana: | zaburzenia rytmu serca                                                                                                                                                                          |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>                             | Nieznana: | niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                                    | Nieznana: | Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia oka:</i>                                                 | Nieznana: | przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> | Nieznana: | zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)                                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                                     | Nieznana: | zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu                                                                                  |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>                              | Nieznana: | śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek                                                                                                                                       |

|                                                     |           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>        | Nieznana: | reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroza 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: | żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka zastoinowa)                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia psychiczne:</i>                       | Nieznana: | depresja, zaburzenia snu                                                                                                                                                                                                                                                |

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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 angiotensyny II, preparaty złożone,  
Kod ATC: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 przeciwnadciśnieniowych tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazydu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

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

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 BMS 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 i bezpieczeństwo stosowania produktu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/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 stanowił 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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 klirensem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd: potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania 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 krwinek (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, którym 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/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 hydrochlorotiazylem.

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 krwinek (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.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokryształiczna

Sól sodowa kroscarmelozy

Przeżelatynizowana skrobia kukurydziana

Dwutlenek krzemu

Stearynian magnezu

Czerwony i żółty tlenek żelaza

Powłoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Dwutlenek tytanu

Makrogol 3350

Czerwony i czarny tlenek żelaza

Wosk carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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; 1 blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych; 2 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych; 4 blistry PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych; 6 blistrów PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych; 7 blistrów PVC/PVDC/Aluminium po 14 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 56 x 1 tabletkę powlekana; 7 blistrów perforowanych z PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 8 x 1 tabletkę powlekana w każdym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/023-028

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007  
Data przedłużenia pozwolenia:

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
Francja

Sanofi-Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue,  
Fawdon  
Newcastle Upon Tyne,  
Tyne & Wear NE3 3TT  
Wielka Brytania

Chinoin Private Co. Ltd.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz  
Węgry

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36, avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Francja

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

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **▪ KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

### **▪ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

### **▪ INNE WARUNKI**

Przygotowywanie raportów PSUR dla preparatu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS odbywa się zgodnie z harmonogramem ich przygotowywania dla preparatu KARVEZIDE, chyba że zdecydowano inaczej.

### System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, opisany w wersji 3.0 przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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

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

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/001 - 14 tabletek  
EU/1/06/369/002 - 28 tabletek  
EU/1/06/369/003 - 56 tabletek  
EU/1/06/369/004 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/369/005 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

14-28-56-98 tabletek:

Pon  
Wt  
Środ  
Czw  
Piąt  
Sob  
Ndz

56 x 1 tabletki:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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

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

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/006 - 14 tabletek  
EU/1/06/369/007 - 28 tabletek  
EU/1/06/369/008 - 56 tabletek  
EU/1/06/369/009 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/369/010 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

14-28-56-98 tabletek:

Pon  
Wt  
Środ  
Czw  
Piąt  
Sob  
Ndz

56 x 1 tabletki:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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

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

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletka  
84 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/011 - 14 tabletek  
EU/1/06/369/012 - 28 tabletek  
EU/1/06/369/013 - 56 tabletek  
EU/1/06/369/014 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/369/015 - 84 tabletek  
EU/1/06/369/016 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon  
Wt  
Środ  
Czw  
Piąt  
Sob  
Ndz

56 x 1 tabletek:

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

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

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletka  
84 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/017 - 14 tabletek  
EU/1/06/369/018 - 28 tabletek  
EU/1/06/369/019 - 56 tabletek  
EU/1/06/369/020 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/369/021 - 84 tabletek  
EU/1/06/369/022 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon  
Wt  
Środ  
Czw  
Piąt  
Sob  
Ndz

56 x 1 tabletek:

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

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

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Każda tabletka zawiera: irbesartan 300 mg i hydrochlorotiazyd 25 mg

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
56 tabletek  
56 x 1 tabletka  
84 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

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

EU/1/06/369/023 - 14 tabletek  
EU/1/06/369/024 - 28 tabletek  
EU/1/06/369/025 - 56 tabletek  
EU/1/06/369/026 - 56 x 1 tabletek  
EU/1/06/369/027 - 84 tabletek  
EU/1/06/369/028 - 98 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon  
Wt  
Środ  
Czw  
Piąt  
Sob  
Ndz

56 x 1 tabletek:

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletki**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

**Spis treści ulotki:**

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

**1. CO TO JEST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

**Nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- 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**

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

### **Zachować szczególną ostrożność stosując Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Należy poinformować 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 występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako tocień 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).

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 **diętę 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 hydrochlorotiazidu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- 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**

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

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

### **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 lub insuliny)

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, sterydy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe lub leki stosowane w zapaleniu stawów.

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z jedzeniem i piciem**

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

Z powodu obecności hydrochlorotiazydu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 i karmienie piersią:**

#### **Ciąża**

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera laktozę.** Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

#### **Dawkowanie**

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

#### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS tak długo, jak zalecił to lekarz.

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

#### **Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

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

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

#### **Pominięcie zażycia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

W razie pytań związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

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

#### **Częste działania niepożądane (występują u od 1 do 10 pacjentów na 100)**

- 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 (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)**

- 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 BMS do obrotu**

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana. Są to: 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.

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 o występowaniu bólów w klatce piersiowej.

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

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białek 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.

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

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletka leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa kroskarmelozy, laktoza jednowodna, stearynian magnezu, uwodniony koloidalny dwutlenek krzemu, preżelatynizowana skrobia kukurydziana, czerwony i żółty tlenek żelaza (E172).

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletki są barwy brzoskwiowej, dwustronnie wypukłe, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2775 wygrawerowanym na drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletki 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 tabletka przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

### Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI SYNTHELABO LIMITED  
Edgefield Avenue - Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Wielka Brytania

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Węgry

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francja

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

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 6827 400

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Island**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletki**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

**Spis treści ulotki:**

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

**1. CO TO JEST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

**Nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- 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**

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

### **Zachować szczególną ostrożność stosując Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Należy poinformować 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 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).

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 **diętę 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 hydrochlorotiazidu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- 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**

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

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

### **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 lub insuliny)

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, sterydy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe lub leki stosowane w zapaleniu stawów.

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z jedzeniem i piciem**

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

Z powodu obecności hydrochlorotiazydu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 i karmienie piersią:**

#### **Ciąża**

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera laktozę.** Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

#### **Dawkowanie**

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

#### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS tak długo, jak zalecił to lekarz.

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

#### **Zażycie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

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

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

#### **Pominięcie zażycia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

W razie pytań związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

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

#### **Częste działania niepożądane (występują u od 1 do 10 pacjentów na 100)**

- 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 (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)**

- 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 BMS do obrotu**

Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana. Są to: 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.

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 o występowaniu bólów w klatce piersiowej.

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

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białek 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.

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

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletka leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa kroskarmelozy, laktoza jednowodna, stearynian magnezu, uwodniony koloidalny dwutlenek krzemu, przeżelatynizowana skrobia kukurydziana, czerwony i żółty tlenek żelaza (E172).

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletki są barwy brzoskwiowej, dwustronnie wypukłe, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2776 wygrawerowanym na drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletki 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 tabletka przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

### Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI SYNTHELABO LIMITED  
Edgefield Avenue - Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Wielka Brytania

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Węgry

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francja

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

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 372 6827 400

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Island**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

**Spis treści ulotki:**

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

**1. CO TO JEST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

**Nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- 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**

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

### **Zachować szczególną ostrożność stosując Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Należy poinformować 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 występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako tocień 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).

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 **diętę 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 hydrochlorotiazidu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- 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**

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

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

### **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 lub insuliny)

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, sterydy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe lub leki stosowane w zapaleniu stawów.

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z jedzeniem i pić**

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

Z powodu obecności hydrochlorotiazydu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 i karmienie piersią:**

#### **Ciąża**

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera laktozę.** Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

#### **Dawkowanie**

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

#### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS tak długo, jak zalecił to lekarz.

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

#### **Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

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

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

#### **Pominięcie zażycia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

W razie pytań związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

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

#### **Częste działania niepożądane (występują u od 1 do 10 pacjentów na 100)**

- 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 (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)**

- 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 BMS do obrotu**

Częstość występowania tych działań niepożądanych to jest nieznana. Są to: 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.

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 o występowaniu bólów w klatce piersiowej.

### **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.

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

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkę powlekana leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa kroscarmelozy, hypromeloza, dwutlenek krzemu, stearynian magnezu, dwutlenek tytanu, macrogol 3000, czerwony i żółty tlenek żelaza, воск carnauba.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletkę powlekane są barwy brzoskwiniowej, dwustronnie wypukłe, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2875 wygrawerowanym na drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletkę powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 56, 84 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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

### Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Wielka Brytania

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Węgry

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francja

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

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 372 6827 400

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Island**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

**Spis treści ulotki:**

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

**1. CO TO JEST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

**Nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na hydrochlorotiazyl lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- 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**

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

### **Zachować szczególną ostrożność stosując Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Należy poinformować 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 występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczень 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).

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 **diętę 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 hydrochlorotiazidu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- 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**

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

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

### **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 lub insuliny)

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, sterydy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe lub leki stosowane w zapaleniu stawów.

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z jedzeniem i piciem**

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

Z powodu obecności hydrochlorotiazydu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 i karmienie piersią:**

#### **Ciąża**

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera laktozę.** Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

#### **Dawkowanie**

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

#### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS tak długo, jak zalecił to lekarz.

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

#### **Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

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

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

#### **Pominięcie zażycia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

W razie pytań związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

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

#### **Częste działania niepożądane (występują u od 1 do 10 pacjentów na 100)**

- 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 (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)**

- 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 BMS do obrotu**

Częstość występowania tych działań niepożądanych to jest nieznana. Są to: 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.

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 o występowaniu bólów w klatce piersiowej.

### **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.

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

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkę powlekana leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa kroscarmelozy, hypromeloza, dwutlenek krzemu, stearynian magnezu, dwutlenek tytanu, macrogol 3000, czerwony i żółty tlenek żelaza, воск carnauba.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletkę powlekane są barwy brzoskwiniowej, dwustronnie wypukłe, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2876 wygrawerowanym na drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletkę powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 56, 84 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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

### Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Wielka Brytania

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Węgry

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francja

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

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 372 6827 400

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Island**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletki powlekane**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

**Spis treści ulotki:**

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

**1. CO TO JEST IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazydu.

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.

Hydrochlorotiazyd 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 BMS współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

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

**2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

**Nie należy stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na hydrochlorotiazyd lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- 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**

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

### **Zachować szczególną ostrożność stosując Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Należy poinformować 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 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).

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 **diętę 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 hydrochlorotiazidu (zawartego w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- 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**

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

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

### **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 lub insuliny)

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, sterydy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe lub leki stosowane w zapaleniu stawów.

### **Stosowanie leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS z jedzeniem i piciem**

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

Z powodu obecności hydrochlorotiazydu w leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 i karmienie piersią:**

#### **Ciąża**

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Jest mało prawdopodobne aby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

**Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zawiera laktozę.** Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

#### **Dawkowanie**

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

#### **Sposób podania**

Lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS tak długo, jak zalecił to lekarz.

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

#### **Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

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

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

#### **Pominięcie zażycia leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

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

W razie pytań związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

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

#### **Częste działania niepożądane (występują u od 1 do 10 pacjentów na 100)**

- 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 (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)**

- 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 BMS do obrotu**

Częstość występowania tych działań niepożądanych to jest nieznana. Są to: 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.

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 o występowaniu bólów w klatce piersiowej.

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

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białek 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.

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

**Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletką powlekana leku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa kroscarmelozy, hypromeloza, dwutlenek krzemu, stearynian magnezu, dwutlenek tytanu, macrogol 3350, czerwony, żółty i czarny tlenek żelaza, przeżelatynizowana skrobia kukurydziana, воск carnauba.

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletki powlekane są barwy różowej, dwustronnie wypukłe, owalnego kształtu, z wytłoczonym sercem na jednej stronie i numerem 2788 wygrawerowanym na drugiej stronie.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 56, 84 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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH - Wielka Brytania

### Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI SYNTHELABO LIMITED  
Edgefield Avenue - Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Wielka Brytania

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Węgry

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francja

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

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 372 6827 400

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Island**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu