

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Segédanyag:

26,65 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2775 szám bevéséssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallt, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: hidroklorotiazid összetevője miatt a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a

vesekárosodásban szenvedő betegnél, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idős betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására idős betegeknél nincs szükség.

Paediátriai betegek: gyógyszerbiztonságossági és hatásossági adatok hiányában a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak esetében.

4.3 Ellenjavallatok

- A gyógyszer hatóanyagaival, bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegekben, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegekben várható, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance- ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Diabéteszes betegek esetében szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikumok adagolásának módosítására. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat.

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközökben rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloroemiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotónia, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbesartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegeknél. Ezzel szemben a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS irbesartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén.

Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-sel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbesartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést felfelé kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Lítium: a lítium és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: a gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánososságok: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotónia, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe. Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a

diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: Angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Laktóz: a gyógyszerkészítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dóziséig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dózisaival végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzio kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumlítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumlítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumlítiumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumlítiumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumlítiumszint emelkedését idézheti elő. A szérumlítiumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumlítiumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumlítiumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumlítiumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumlítiumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezártánál: klinikai vizsgálatokban az irbezártán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezártán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezártán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezártán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezártán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttadásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubókurarín): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressív hatásukat.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell áttéríteni, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismert magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok áthatolnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. Csökkenést idézhetnek elő a placenta perfúziójában, megzavarhatják a magzat elektrolit-egyensúlyát, és feltehetően a felnőttekben tapasztalt egyéb reakciókat is kiválthatnak. Az anya tiazid kezelésével kapcsolatban beszámoltak neonatalis thrombocytopenia, magzati vagy neonatalis sárgaság eseteiről. Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás:

Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ezt a képességet befolyásolja. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbesartán/hidroklorotiazid kombináció:

Az 1. sz. táblázat összefoglalja spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat, amelyekben 898 hipertóniás beteg különböző adagokat kapott (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartán/hidroklorotiazid).

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések*

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger, hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyútibetegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizezési panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

*A spontán jelentések során észlelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát „nem ismert” gyakoriságuként jelöli a táblázat.

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSnek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2. sz. táblázat: Az irbesartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások (függetlenül a gyógyszerrel való kapcsolatuktól)		
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, émelygés
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichés zavarok:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

4.9 Túladagolás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS túladagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotónia fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túladagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmoság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitalisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotensin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciók mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazma renin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérumban káliumtartalom. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenést okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik.

Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegekben 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg és 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Egy 8-hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrolllos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülő helyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltitrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülő helyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos beválasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeDBP (ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6% illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2 óra.

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtjes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjéhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózishűgő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyeltek meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} - értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek betegek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás: vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegekben, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás: enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid: az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció lehetséges toxicitását orális adagolás után patkányokban és makákókban 6 hónapon át vizsgálták. A humán terápiás alkalmazás szempontjából jelentős toxikológiai hatásokat nem figyeltek meg.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció 10/10 és 90/90 mg/ttkg napi adagjaival kezelt patkányokban és makákókban talált és alább felsorolt elváltozások a két gyógyszert önállóan adagolva is jelentkeztek, és/vagy a vérnyomáscsökkenés következményei voltak (jelentős toxikológiai kölcsönhatást nem figyeltek meg):

- a vese elváltozásai, amelyeket a szérumban karbamid- és kreatininszintjének enyhe emelkedése, valamint a juxtaglomerularis apparatus hyperplasiája/hypertrophiája jellemez, és amelyek az irbezartán és a renin-angiotenzin-rendszer közvetlen kölcsönhatásának következményei;
- az vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) enyhe csökkenése;
- a gyomornyálkahártya elszíneződését, fekélyeket és a gyomornyálkahártya fokális nekrozisát figyeltek meg néhány patkányban 90 mg/ttkg/nap irbezartán, 90 mg/ttkg/nap hidroklorotiazid és 10/10 mg/ttkg/nap irbezartán/hidroklorotiazid adagolásával végzett 6 hónapos toxicitási vizsgálatban. Ilyen léziókat makákókban nem figyeltek meg.
- a szérumban káliumszint a hidroklorotiazid hatására csökkent, mely részben megelőzhető volt, ha a hidroklorotiazidot irbezartánnal kombinációban adták.

A fent említett hatások többsége feltehetően az irbezartán farmakológiai hatásából következik (a renin felszabadulás angiotenzin-II-indukált gátlásának blokkolása, a renint termelő sejtek ingerlésével), és az angiotenzin konvertáló enzimgátlók esetén is előfordulnak. Ezeknek a megfigyeléseknek feltételezhetően nincs jelentősége az irbezartán/hidroklorotiazid terápiás adagjainak humán alkalmazásakor.

Nem észleltek teratogén hatást patkányokban, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus adagokban alkalmazták. Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció fertilitásra gyakorolt hatását állatokban nem vizsgálták, mert nincs bizonyíték arra, hogy akár az irbezartán, akár a hidroklorotiazid önállóan alkalmazva káros hatással lenne az állatok vagy az ember nemzőképességére. Azonban másik angiotenzin-II-antagonista önálló alkalmazása állatkísérletekben befolyásolta a fertilitás paramétereit. Ugyanezt figyeltek meg, ha ennek az angiotenzin-II-antagonistának alacsonyabb adagjait alkalmazták hidroklorotiaziddal kombinációban.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Irbezartán: klinikailag jelentős adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt rendellenes toxikus hatását nem lehetett kimutatni. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy adagai (≥ 250 mg/ttkg/nap patkányokban és ≥ 100 mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban (≥ 500 mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait okozta (intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúzió tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban > 90 mg/ttkg/nap makákókban > 10 mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjainak a vese juxtaglomerularis sejtek hyperplasiája/hypertrophiája szempontjából nincs jelentősége.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulakban, az anyákra jelentősen toxikus, beleértve halálos adagok hatására abortuszt vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkányban sem nyúlban nem figyeltek meg.

Hidroklorotiazid: bár néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt, a hidroklorotiaziddal széles körben nyert tapasztalat nem mutatott semmilyen

összefüggést a gyógyszer alkalmazása és a neoplazmák gyakoribb előfordulása között.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Hidrofil kolloid szilícium-dioxid
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő
Vörös- és sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tabletta dobozban: 14 tabletta 1 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.
28 tabletta dobozban: 14 tabletta 2 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában
56 tabletta dobozban: 14 tabletta 4 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában
98 tabletta dobozban: 14 tabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában
56×1 tabletta dobozban: 8x1 tabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/369/001-005

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első kiadás dátuma: 2007 január 19.

Utolsó megújítás dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Segédanyag:

65,8 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2776 szám bevéséssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallt, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: hidroklorotiazid összetevője miatt a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a

vesekárosodásban szenvedő betegnél, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idős betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására idős betegeknél nincs szükség.

Paediátriai betegek: gyógyszerbiztonságossági és hatásossági adatok hiányában a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak esetében.

4.3 Ellenjavallatok

- A gyógyszer hatóanyagaival, bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása ritkán járt együtt szimptomás hipotenzióval olyan hipertóniás betegekben, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptomás hipotenzió előfordulása olyan betegekben várható, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-sel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-je ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Diabéteszes betegek esetében szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikumok adagolásának módosítására. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat.

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloroemiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotónia, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbesartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegeknél. Ezzel szemben a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS irbesartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén.

Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-sel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbesartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést felfüggesztés kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Lítium: a lítium és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: a gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosítások: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotónia, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe. Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a

diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: Angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Laktóz: a gyógyszerkészítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dóziséig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dózisaival végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzio kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumlítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumlítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumlítiumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfoterion, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumlítiumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumlítiumszint emelkedését idézheti elő. A szérumlítiumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumlítiumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumlítiumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumlítiumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilsalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumlítiumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezártánál: klinikai vizsgálatokban az irbezártán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezártán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezártán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezártán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezártán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttadásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubókurarín): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressív hatásukat.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell áttéríteni, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismert magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok áthatolnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. Csökkenést idézhetnek elő a placenta perfúziójában, megzavarhatják a magzat elektrolit-egyensúlyát, és feltehetően a felnőttekben tapasztalt egyéb reakciókat is kiválthatnak. Az anya tiazid kezelésével kapcsolatban beszámoltak neonatalis thrombocytopenia, magzati vagy neonatalis sárgaság eseteiről. Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás:

Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Farmakodinámiai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ezt a képességet befolyásolja. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbesartán/hidroklorotiazid kombináció:

Az 1. sz. táblázat összefoglalja spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat, amelyekben 898 hipertóniás beteg különböző adagokat kapott (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartán/hidroklorotiazid).

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések*

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger, hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyútibetegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizezési panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

*A spontán jelentések során észlelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát „nem ismert” gyakoriságuként jelöli a táblázat.

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSnek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2. sz. táblázat: Az irbesartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások (függetlenül a gyógyszerrel való kapcsolatuktól)		
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, émelygés
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichés zavarok:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

4.9 Túlادagolás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS túlادagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotónia fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túladagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmoság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitalisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotensin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinin inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciók mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazma renin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérumban káliumtartalom. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenést okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik.

Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegekben 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg /12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg és 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Egy 8-hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrolllos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülő helyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltitrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülő helyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos beválasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeDBP (ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6% illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2 óra.

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtjes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózishűgő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyeltek meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} - értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idős betegek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás: vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknek, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás: enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid: az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció lehetséges toxicitását orális adagolás után patkányokban és makákókban 6 hónapon át vizsgálták. A humán terápiás alkalmazás szempontjából jelentős toxikológiai hatásokat nem figyeltek meg.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció 10/10 és 90/90 mg/ttkg napi adagjaival kezelt patkányokban és makákókban talált és alább felsorolt elváltozások a két gyógyszert önállóan adagolva is jelentkeztek, és/vagy a vérnyomáscsökkenés következményei voltak (jelentős toxikológiai kölcsönhatást nem figyeltek meg):

- a vese elváltozásai, amelyeket a szérumban karbamid- és kreatininszintjének enyhe emelkedése, valamint a juxtaglomerularis apparatus hyperplasiája/hypertrophiája jellemez, és amelyek az irbezartán és a renin-angiotenzin-rendszer közvetlen kölcsönhatásának következményei;
- az vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) enyhe csökkenése;
- a gyomornyálkahártya elszíneződését, fekélyeket és a gyomornyálkahártya fokális nekrosisát figyeltek meg néhány patkányban 90 mg/ttkg/nap irbezartán, 90 mg/ttkg/nap hidroklorotiazid és 10/10 mg/ttkg/nap irbezartán/hidroklorotiazid adagolásával végzett 6 hónapos toxicitási vizsgálatban. Ilyen léziókat makákókban nem figyeltek meg.
- a szérumban káliumszint a hidroklorotiazid hatására csökkent, mely részben megelőzhető volt, ha a hidroklorotiazidot irbezartánnal kombinációban adták.

A fent említett hatások többsége feltehetően az irbezartán farmakológiai hatásából következik (a renin felszabadulás angiotenzin-II-indukált gátlásának blokkolása, a renint termelő sejtek ingerlésével), és az angiotenzin konvertáló enzimgátlók esetén is előfordulnak. Ezeknek a megfigyeléseknek feltételezhetően nincs jelentősége az irbezartán/hidroklorotiazid terápiás adagjainak humán alkalmazásakor.

Nem észleltek teratogén hatást patkányokban, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus adagokban alkalmazták. Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció fertilitásra gyakorolt hatását állatokban nem vizsgálták, mert nincs bizonyíték arra, hogy akár az irbezartán, akár a hidroklorotiazid önállóan alkalmazva káros hatással lenne az állatok vagy az ember nemzőképességére. Azonban másik angiotenzin-II-antagonista önálló alkalmazása állatkísérletekben befolyásolta a fertilitás paramétereit. Ugyanezt figyeltek meg, ha ennek az angiotenzin-II-antagonistának alacsonyabb adagjait alkalmazták hidroklorotiaziddal kombinációban.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Irbezartán: klinikailag jelentős adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt rendellenes toxikus hatását nem lehetett kimutatni. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy adagjai (≥ 250 mg/ttkg/nap patkányokban és ≥ 100 mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban (≥ 500 mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait okozta (intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúciónak tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban > 90 mg/ttkg/nap makákókban > 10 mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjainak a vese juxtaglomerularis sejtek hyperplasiája/hypertrophiája szempontjából nincs jelentősége.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulakban, az anyákra jelentősen toxikus, beleértve halálos adagok hatására abortuszt vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkányban sem nyúlban nem figyeltek meg.

Hidroklorotiazid: bár néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt, a hidroklorotiaziddal széles körben nyert tapasztalat nem mutatott semmilyen

összefüggést a gyógyszer alkalmazása és a neoplazmák gyakoribb előfordulása között.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Hidrofil kolloid szilícium-dioxid
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő
Vörös- és sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tabletta dobozban: 14 tabletta 1 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.
28 tabletta dobozban: 14 tabletta 2 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában
56 tabletta dobozban: 14 tabletta 4 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában
98 tabletta dobozban: 14 tabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában
56×1 tabletta dobozban: 8x1 tabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/369/006-010

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első kiadás dátuma: 2007 január 19.

Utolsó megújítás dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Segédanyag:

38,5 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2875 szám bevéséssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallt, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: hidroklorotiazid összetevője miatt a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a

vesekárosodásban szenvedő betegnél, akinek a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idős betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására idős betegeknél nincs szükség.

Paediátriai betegek: gyógyszerbiztonságossági és hatásossági adatok hiányában a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak esetében.

4.3 Ellenjavallatok

- A gyógyszer hatóanyagaival, bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegekben, akinek nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegekben várható, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-sel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Diabéteszes betegek esetében szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikumok adagolásának módosítására. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat.

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloroemiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmosság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotónia, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbesartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegeknél. Ezzel szemben a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS irbesartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén.

Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbesartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést felbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Lítium: a lítium és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosítások: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotónia, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe. Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: Angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Laktóz: a gyógyszerkészítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dóziséig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzio kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumban lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszeri gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmiikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A beteget megfelelően hidratálni kell és

megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezzartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezzartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezzartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezzartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezzartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezzartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttadásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus gyógyszerek (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncsereelő gyanták jelenléte csökkenti;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegeknél csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérumbizonyos szintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérumbizonyos szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressiv hatásukat.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell áttéríteni, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok áthatolnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. Csökkenést idézhetnek elő a placenta perfúziójában, megzavarhatják a magzat elektrolit-egyensúlyát, és feltehetően a felnőttekben tapasztalt egyéb reakciókat is kiválthatnak. Az anya tiazid kezelésével kapcsolatban beszámoltak neonatalis thrombocytopenia, magzati vagy neonatalis sárgaság eseteiről. Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás:

Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai –a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ezt a képességet befolyásolja. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbesartán/hidroklorotiazid kombináció:

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat, amelyekben 898 hipertóniás beteg különböző adagokat kapott (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartán/hidroklorotiazid).

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:
 nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések*

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger, hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyútibetegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizezési panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

* A spontán jelentések során észlelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát „nem ismert” gyakoriságuként jelöli a táblázat.

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSnek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbesartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
--	--------------	-------------------

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások (függetlenül a gyógyszerrel való kapcsolatuktól)

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafiliás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichés zavarok:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

4.9 Túlادagolás

Az irbesartan Hydrochlorothiazide BMS túlادagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotónia fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbesartan túlادagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia. Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmosság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotensin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciós mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazma renin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérumban káliumtartalma. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenést okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz

illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg és 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltitrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyvenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos beválasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (ülőhelyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6%, illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazid 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcspontja orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtjes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} -értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek betegei esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható. Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás: vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegei az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás: enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegei az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid: az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció lehetséges toxicitását orális adagolás után patkányokban és makákókban 6 hónapon át vizsgálták. A humán terápiás alkalmazás szempontjából jelentős toxikológiai hatásokat nem figyeltek meg.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció 10/10 és 90/90 mg/ttkg napi adagjaival kezelt patkányokban és makákókban talált és alább felsorolt elváltozások a két gyógyszert önállóan adagolva

is jelentkeztek, és/vagy a vérnyomáscsökkenés következményei voltak (jelentős toxikológiai kölcsönhatást nem figyeltek meg):

- a vese elváltozásai, amelyeket a szérumban karbamid- és kreatininszintjének enyhe emelkedése, valamint a juxtaglomerularis apparatus hyperplasiája/hypertrophiája jellemez, és amelyek az irbezartán és a renin-angiotenzin-rendszer közvetlen kölcsönhatásának következményei;
- az vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) enyhe csökkenése;
- a gyomornyálkahártya elszíneződését, fekélyeket és a gyomornyálkahártya fokális nekrozisát figyelték meg néhány patkányban 90 mg/ttkg/nap irbezartán, 90 mg/ttkg/nap hidroklorotiazid és 10/10 mg/ttkg/nap irbezartán/hidroklorotiazid adagolásával végzett 6 hónapos toxicitási vizsgálatban. Ilyen léziókat makákókban nem figyeltek meg.
- a szérumban káliumszint a hidroklorotiazid hatására csökkent, mely részben megelőzhető volt, ha a hidroklorotiazidot irbezartánnal kombinációban adták.

A fent említett hatások többsége feltehetően az irbezartán farmakológiai hatásából következik (a renin felszabadulás angiotenzin-II-indukált gátlásának blokkolása, a renint termelő sejtek ingerlésével), és az angiotenzin konvertáló enzimgátlók esetén is előfordulnak. Ezeknek a megfigyeléseknek feltételezhetően nincs jelentősége az irbezartán/hidroklorotiazid terápiás adagjainak humán alkalmazásakor.

Nem észleltek teratogén hatást patkányokban, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus adagokban alkalmazták. Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció fertilitásra gyakorolt hatását állatokban nem vizsgálták, mert nincs bizonyíték arra, hogy akár az irbezartán, akár a hidroklorotiazid önállóan alkalmazva káros hatással lenne az állatok vagy az ember nemzőképességére. Azonban másik angiotenzin-II-antagonista önálló alkalmazása állatkísérletekben befolyásolta a fertilitás paramétereit. Ugyanezt figyelték meg, ha ennek az angiotenzin-II-antagonistának alacsonyabb adagjait alkalmazták hidroklorotiaziddal kombinációban.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Irbezartán: klinikailag jelentős adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt rendellenes toxikus hatását nem lehetett kimutatni. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy adagjai (≥ 250 mg/ttkg/nap patkányokban és ≥ 100 mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban (≥ 500 mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait okozta (intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúzió tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban > 90 mg/ttkg/nap makákókban > 10 mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjainak a vese juxtaglomerularis sejtek hyperplasiája/hypertrophiája szempontjából nincs jelentősége.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek.

Nyúlakban, az anyákra jelentősen toxikus, beleértve halálos adagok hatására abortuszt vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkányban sem nyúlban nem figyeltek meg.

Hidroklorotiazid: bár néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt, a hidroklorotiaziddal széles körben nyert tapasztalat nem mutatott semmilyen összefüggést a gyógyszer alkalmazása és a neoplazmák gyakoribb előfordulása között.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Vörös és sárga vas-oxid

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 1 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

28 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 2 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

56 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 4 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

84 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 6 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

98 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

56×1 filmtabletta dobozban: 8x1 filmtabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/369/011-016

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első kiadás dátuma: 2007 január 19.
Utolsó megújítás dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Segédanyag:

89,5 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2876 szám bevéséssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallt, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: hidroklorotiazid összetevője miatt a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a

vesekárosodásban szenvedő betegnél, akinek a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idős betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására idős betegeknél nincs szükség.

Paediátriai betegek: gyógyszerbiztonságossági és hatásossági adatok hiányában a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak esetében.

4.3 Ellenjavallatok

- A gyógyszer hatóanyagaival, bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegekben, akinek nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegekben várható, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-sel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Diabéteszes betegek esetében szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikumok adagolásának módosítására. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat.

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraeia alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotónia, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbesartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegeknél. Ezzel szemben a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS irbesartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén.

Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbesartán csökkenti vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést felbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiahoz vezethet.

Lítium: a lítium és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosítások: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotónia, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe. Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: Angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Laktóz: a gyógyszerkészítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dóziséig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepleciót és hipotenzio kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepleció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumban lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amphotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszeri gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmiikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és

megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezzartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezzartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezzartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezzartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezzartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezzartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttadásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus gyógyszerek (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncsereelő gyanták jelenléte csökkenti;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérumbizsavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérumbizsav szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressiv hatásukat.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell áttéríteni, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismert magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok áthatolnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. Csökkenést idézhetnek elő a placenta perfúziójában, megzavarhatják a magzat elektrolit-egyensúlyát, és feltehetően a felnőttekben tapasztalt egyéb reakciókat is kiválthatnak. Az anya tiazid kezelésével kapcsolatban beszámoltak neonatalis thrombocytopenia, magzati vagy neonatalis sárgaság eseteiről. Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás:

Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai –a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ezt a képességet befolyásolja. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbesartán/hidroklorotiazid kombináció:

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat, amelyekben 898 hipertóniás beteg különböző adagokat kapott (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartán/hidroklorotiazid).

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:
 nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések*

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger, hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyútibetegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizeelési panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

* A spontán jelentések során észlelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát „nem ismert” gyakoriságuként jelöli a táblázat.

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSnek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbesartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
--	--------------	-------------------

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások (függetlenül a gyógyszerrel való kapcsolatuktól)

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichés zavarok:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózist növelik.

4.9 Túlادagolás

Az irbesartan Hydrochlorothiazide BMS túlادagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételel eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotónia fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbesartan túlادagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia. Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmoság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotensin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciójának mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazma renin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérumban káliumtartalma. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenést okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz

illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg és 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrolllos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltitrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyvenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos beválasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (ülőhelyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6%, illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcspontja orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtjes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} -értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek betegei esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható. Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás: vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegei az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás: enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegei az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid: az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció lehetséges toxicitását orális adagolás után patkányokban és makákókban 6 hónapon át vizsgálták. A humán terápiás alkalmazás szempontjából jelentős toxikológiai hatásokat nem figyeltek meg.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció 10/10 és 90/90 mg/ttkg napi adagjaival kezelt patkányokban és makákókban talált és alább felsorolt elváltozások a két gyógyszert önállóan adagolva

is jelentkeztek, és/vagy a vérnyomáscsökkenés következményei voltak (jelentős toxikológiai kölcsönhatást nem figyeltek meg):

- a vese elváltozásai, amelyeket a szérumban karbamid- és kreatininszintjének enyhe emelkedése, valamint a juxtaglomerularis apparatus hyperplasiája/hypertrophiája jellemez, és amelyek az irbezartán és a renin-angiotenzin-rendszer közvetlen kölcsönhatásának következményei;
- az vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) enyhe csökkenése;
- a gyomornyálkahártya elszíneződését, fekélyeket és a gyomornyálkahártya fokális nekrozisát figyelték meg néhány patkányban 90 mg/ttkg/nap irbezartán, 90 mg/ttkg/nap hidroklorotiazid és 10/10 mg/ttkg/nap irbezartán/hidroklorotiazid adagolásával végzett 6 hónapos toxicitási vizsgálatban. Ilyen léziókat makákókban nem figyeltek meg.
- a szérumban káliumszint a hidroklorotiazid hatására csökkent, mely részben megelőzhető volt, ha a hidroklorotiazidot irbezartánnal kombinációban adták.

A fent említett hatások többsége feltehetően az irbezartán farmakológiai hatásából következik (a renin felszabadulás angiotenzin-II-indukált gátlásának blokkolása, a renint termelő sejtek ingerlésével), és az angiotenzin konvertáló enzimgátlók esetén is előfordulnak. Ezeknek a megfigyeléseknek feltételezhetően nincs jelentősége az irbezartán/hidroklorotiazid terápiás adagjainak humán alkalmazásakor.

Nem észleltek teratogén hatást patkányokban, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus adagokban alkalmazták. Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció fertilitásra gyakorolt hatását állatokban nem vizsgálták, mert nincs bizonyíték arra, hogy akár az irbezartán, akár a hidroklorotiazid önállóan alkalmazva káros hatással lenne az állatok vagy az ember nemzőképességére. Azonban másik angiotenzin-II-antagonista önálló alkalmazása állatkísérletekben befolyásolta a fertilitás paramétereit. Ugyanezt figyelték meg, ha ennek az angiotenzin-II-antagonistának alacsonyabb adagjait alkalmazták hidroklorotiaziddal kombinációban.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Irbezartán: klinikailag jelentős adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt rendellenes toxikus hatását nem lehetett kimutatni. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy adagjai (≥ 250 mg/ttkg/nap patkányokban és ≥ 100 mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban (≥ 500 mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait okozta (intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúzió okozhat. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban > 90 mg/ttkg/nap makákókban > 10 mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjainak a vese juxtaglomerularis sejtek hyperplasiája/hypertrophiája szempontjából nincs jelentősége.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek.

Nyúlakban, az anyákra jelentősen toxikus, beleértve halálos adagok hatására abortuszt vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkányban sem nyúlban nem figyeltek meg.

Hidroklorotiazid: bár néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt, a hidroklorotiaziddal széles körben nyert tapasztalat nem mutatott semmilyen összefüggést a gyógyszer alkalmazása és a neoplazmák gyakoribb előfordulása között.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Vörös és sárga vas-oxid

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 1 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

28 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 2 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

56 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 4 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

84 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 6 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

98 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

56×1 filmtabletta dobozban: 8x1 filmtabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/369/017-022

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első kiadás dátuma: 2007 január 19.
Utolsó megújítás dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Segédanyag:

53,3 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2788 szám bevéséssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallt, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: hidroklorotiazid összetevője miatt a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a

vesekárosodásban szenvedő betegnél, akinek a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idős betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS adagjának módosítására idős betegeknél nincs szükség.

Paediátriai betegek: gyógyszerbiztonságossági és hatásossági adatok hiányában a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak esetében.

4.3 Ellenjavallatok

- A gyógyszer hatóanyagaival, bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegekben, akinek nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegekben várható, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-sel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Diabéteszes betegek esetében szükség lehet az inzulin vagy az orális antidiabetikumok adagolásának módosítására. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat.

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközökben rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraeiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmosság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotónia, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbesartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegeknél. Ezzel szemben a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS irbesartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén.

Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbesartán csökkenti vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést felbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Lítium: a lítium és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosítások: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotónia, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe. Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: Angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Laktóz: a gyógyszerkészítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dóziséig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzio kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumban lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amphotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszeri gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmiikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és

megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezzartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezzartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezzartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezzartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezzartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezzartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttadásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus gyógyszerek (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncsereelő gyanták jelenléte csökkenti;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérumbizsavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérumbizsavszintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressiv hatásukat.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell áttéríteni, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismert magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontozódás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A tiazidok áthatolnak a placentán, és megjelennek a köldökzsinórvérben. Csökkenést idézhetnek elő a placenta perfúziójában, megzavarhatják a magzat elektrolit-egyensúlyát, és feltehetően a felnőttekben tapasztalt egyéb reakciókat is kiválthatnak. Az anya tiazid kezelésével kapcsolatban beszámoltak neonatalis thrombocytopenia, magzati vagy neonatalis sárgaság eseteiről. Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás:

Mivel a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ezt a képességet befolyásolja. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbesartán/hidroklorotiazid kombináció:

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat, amelyekben 898 hipertóniás beteg különböző adagokat kapott (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg irbesartán/hidroklorotiazid).

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:
 nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések*

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger, hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyútibetegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizezési panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

* A spontán jelentések során észlelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát „nem ismert” gyakoriságuként jelöli a táblázat.

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSnek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbesartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
--	--------------	-------------------

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások (függetlenül a gyógyszerrel való kapcsolatuktól)

<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafiliás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichés zavarok:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

4.9 Túlادagolás

Az irbesartan Hydrochlorothiazide BMS túlادagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotónia fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbesartan túlادagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia. Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmoság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotensin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciós mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazma renin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérumban káliumtartalma. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenést okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz

illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg és 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltitrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyvenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos beválasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (ülőhelyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6%, illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazid 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcspontja orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtsejtes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC- és C_{max} -értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek betegek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható. Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás: vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegekben, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás: enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid: az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció lehetséges toxicitását orális adagolás után patkányokban és makákókban 6 hónapon át vizsgálták. A humán terápiás alkalmazás szempontjából jelentős toxikológiai hatásokat nem figyeltek meg.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció 10/10 és 90/90 mg/ttkg napi adagjaival kezelt patkányokban és makákókban talált és alább felsorolt elváltozások a két gyógyszert önállóan adagolva

is jelentkeztek, és/vagy a vérnyomáscsökkenés következményei voltak (jelentős toxikológiai kölcsönhatást nem figyeltek meg):

- a vese elváltozásai, amelyeket a szérumban karbamid- és kreatininszintjének enyhe emelkedése, valamint a juxtaglomerularis apparatus hyperplasiája/hypertrophiája jellemez, és amelyek az irbezartán és a renin-angiotenzin-rendszer közvetlen kölcsönhatásának következményei;
- az vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) enyhe csökkenése;
- a gyomornyálkahártya elszíneződését, fekélyeket és a gyomornyálkahártya fokális nekrozisát figyelték meg néhány patkányban 90 mg/ttkg/nap irbezartán, 90 mg/ttkg/nap hidroklorotiazid és 10/10 mg/ttkg/nap irbezartán/hidroklorotiazid adagolásával végzett 6 hónapos toxicitási vizsgálatban. Ilyen léziókat makákókban nem figyeltek meg.
- a szérumban káliumszint a hidroklorotiazid hatására csökkent, mely részben megelőzhető volt, ha a hidroklorotiazidot irbezartánnal kombinációban adták.

A fent említett hatások többsége feltehetően az irbezartán farmakológiai hatásából következik (a renin felszabadulás angiotenzin-II-indukált gátlásának blokkolása, a renint termelő sejtek ingerlésével), és az angiotenzin konvertáló enzimgátlók esetén is előfordulnak. Ezeknek a megfigyeléseknek feltételezhetően nincs jelentősége az irbezartán/hidroklorotiazid terápiás adagjainak humán alkalmazásakor.

Nem észleltek teratogén hatást patkányokban, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus adagokban alkalmazták. Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció fertilitásra gyakorolt hatását állatokban nem vizsgálták, mert nincs bizonyíték arra, hogy akár az irbezartán, akár a hidroklorotiazid önállóan alkalmazva káros hatással lenne az állatok vagy az ember nemzőképességére. Azonban másik angiotenzin-II-antagonista önálló alkalmazása állatkísérletekben befolyásolta a fertilitás paramétereit. Ugyanezt figyelték meg, ha ennek az angiotenzin-II-antagonistának alacsonyabb adagjait alkalmazták hidroklorotiaziddal kombinációban.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Irbezartán: klinikailag jelentős adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt rendellenes toxikus hatását nem lehetett kimutatni. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy adagjai (≥ 250 mg/ttkg/nap patkányokban és ≥ 100 mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban (≥ 500 mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait okozta (intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúzió okozhat. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban > 90 mg/ttkg/nap makákókban > 10 mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjainak a vese juxtaglomerularis sejtek hyperplasiája/hypertrophiája szempontjából nincs jelentősége.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek.

Nyúlakban, az anyákra jelentősen toxikus, beleértve halálos adagok hatására abortuszt vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkányban sem nyúlban nem figyeltek meg.

Hidroklorotiazid: bár néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt, a hidroklorotiaziddal széles körben nyert tapasztalat nem mutatott semmilyen összefüggést a gyógyszer alkalmazása és a neoplazmák gyakoribb előfordulása között.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Vörös és sárga vas-oxid

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350

Vörös és fekete vas-oxid

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 1 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

28 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 2 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

56 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 4 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

84 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 6 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

98 filmtabletta dobozban: 14 filmtabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában

56×1 filmtabletta dobozban: 8x1 filmtabletta 7 PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/369/023-028

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első kiadás dátuma: 2007 január 19.
Utolsó megújítás dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Chinoin Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház
Magyarország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

▪ A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

▪ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA

Nem értékelhető.

▪ EGYÉB FELTÉTELEK

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-re vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR) a KARVEZIDE gyógyszerkészítményével egyidőben kell beadni, míg más határozat kiadásra nem kerül.

Farmakovigilancia-rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során biztosítja a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 moduljában bemutatott 3.0 verzióknak megfelelő farmakovigilancia-rendszer meglétét és működését.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A KÜLSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A KÜLSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A KÜLSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
84 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-84-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A KÜLSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
84 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-84-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A KÜLSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
84 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-84-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tabletta:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II, egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. TUDNIVALÓK A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra, vagy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bármely összetevőjére
- ha **allergiás** (túlérzékeny) hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak (kérdesse meg orvosát, ha kétségei vannak)
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha az orvosa megállapította, hogy **az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Közölje orvosával, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- **bőrfarkas esetén**, (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell orvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrenden** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás, vagy rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan érzékeny a napfényre, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Vizelethajtók, mint a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel együtt szedni orvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- kószvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat vagy inzulint)

Fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat vagy ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Járművezetésre és gépek kezelésére gyakorolt hatását nem vizsgálták. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a járművezetési és gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Fontos információk a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőiről

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szokásos napi adagja egy vagy két tablettát. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt orvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Orvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSre.

Az alkalmazás módja

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt **szájon át kell alkalmazni.**

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, ameddig orvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt vett be:

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon orvosához.

Gyermekek nem szedhetik a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbesartánt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, és azonnal értesítse orvosát.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (100 betegből 1-10 beteget érint)

- hányinger/hányás
- vizeleti rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinínáz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

Nem gyakori mellékhatások (1000 betegből 1-10 beteget érint)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás,
- vizenyő
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Ezen hatások előfordulási gyakorisága nem ismert. Ezek a mellékhatások a következők: fejfájás, fülcsengés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint például kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbesartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról is beszámoltak.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság(a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés, (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemelését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkiütéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A IRBESARTAN HYDROCHLOROTIAZIDE BMST TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősségi váltó gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletta 150 mg/12,5 mg, 150 mg irbesartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofíli koloid szilícium-dioxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, vörös- és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletta 150 mg/12,5 mg barackszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2775 szám bevéséssel ellátva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletta 150 mg/12,5 mg 14, 28, 56, vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Egyesült Királyság

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Magyarország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franciaország

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II, egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. TUDNIVALÓK A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra, vagy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bármely összetevőjére
- ha **allergiás** (túlérzékeny) hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak (kérdezze meg orvosát, ha kétségei vannak)
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha az orvosa megállapította, hogy **az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Közölje orvosával, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- **bőrfarkas esetén**, (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell orvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrend** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás, vagy rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan érzékeny a napfényre, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Vizelethajtók, mint a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel együtt szedni orvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- kószvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat vagy inzulint)

Fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat vagy ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Járművezetésre és gépek kezelésére gyakorolt hatását nem vizsgálták. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a járművezetési és gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Fontos információk a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőiről

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szokásos napi adagja egy tablettá. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt orvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Orvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSre.

Az alkalmazás módja

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt **szájon át kell alkalmazni.**

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, ameddig orvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt vett be:

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon orvosához.

Gyermekek nem szedhetik a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbesartánt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, és azonnal értesítse orvosát.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (100 betegből 1-10 beteget érint)

- hányinger/hányás
- vizeleti rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinínáz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

Nem gyakori mellékhatások (1000 betegből 1-10 beteget érint)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás,
- vizenyő
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Ezen hatások előfordulási gyakorisága nem ismert. Ezek a mellékhatások a következők: fejfájás, fülcsengés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint például kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbesartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról is beszámoltak.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság(a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés, (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemelését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkiütéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A IRBESARTAN HYDROCHLOROTIAZIDE BMST TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletta 300 mg/12,5 mg, 300 mg irbesartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettaként.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil koloid szilícium-dioxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, vörös- és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletta 300 mg/12,5 mg barackszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2776 szám bevéséssel ellátva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletta 300 mg/12,5 mg 14, 28, 56, vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Egyesült Királyság

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Magyarország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franciaország

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. TUDNIVALÓK A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra, vagy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bármely összetevőjére
- ha **allergiás** (túlérzékeny) a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha az orvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Közölje orvosával, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- **bőrfarkas esetén** (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell orvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrend** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás, vagy rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan érzékeny a napfényre, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Vizelethajtók, mint a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel együtt szedni orvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- kószvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat vagy inzulint)

Fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat vagy ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Járművezetésre és gépek kezelésére gyakorolt hatását nem vizsgálták. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a járművezetési és gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel, beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Fontos információk a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőiről

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szokásos napi adagja egy vagy két tablettát. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt orvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Orvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSre.

Az alkalmazás módja

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt **szájon át kell alkalmazni.**

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap, lehetőleg körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, ameddig orvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon orvosához.

Gyermekek nem szedhetik a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbesartánt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, és azonnal értesítse orvosát.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (100 betegből 1-10 beteget érint)

- hányinger/hányás
- vizeelési rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

Nem gyakori mellékhatások (1000 betegből 1-10 beteget érint)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás
- vizenyő,
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák,
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Ezen hatások előfordulási gyakorisága nem ismert. Ezek a mellékhatások a következők: fejfájás, fülcsengés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint pl. kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbesartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról is beszámoltak.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemelését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkiütéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 150 mg/12,5 mg 150 mg irbesartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid, makrogol 3000, vörös és sárga vas-oxid, karnauba pálmaviasz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 150 mg/12,5 mg barackszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2875 szám bevéséssel ellátva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 150 mg/12,5 mg 14, 28, 56, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buborékcsoomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Egyesült Királyság

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Magyarország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franciaország

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. TUDNIVALÓK A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra, vagy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bármely összetevőjére
- ha **allergiás** (túlérzékeny) a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha az orvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Közölje orvosával, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- **bőrfarkas esetén** (lupusz eritematozusis betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell orvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrenden** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás, vagy rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan érzékeny a napfényre, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Vizelethajtók, mint a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel együtt szedni orvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- kószvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat vagy inzulint)

Fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat vagy ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Járművezetésre és gépek kezelésére gyakorolt hatását nem vizsgálták. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a járművezetési és gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel, beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Fontos információk a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőiről

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szokásos napi adagja egy tablettá. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt orvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Orvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSre.

Az alkalmazás módja

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt **szájon át kell alkalmazni.**

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap, lehetőleg körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, ameddig orvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon orvosához.

Gyermekek nem szedhetik a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbesartánt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, és azonnal értesítse orvosát.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (100 betegből 1-10 beteget érint)

- hányinger/hányás
- vizeleési rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

Nem gyakori mellékhatások (1000 betegből 1-10 beteget érint)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás
- vizenyő,
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák,
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Ezen hatások előfordulási gyakorisága nem ismert. Ezek a mellékhatások a következők: fejfájás, fülcsengés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint pl. kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbesartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról is beszámoltak.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemelését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkiütéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsirok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 300 mg/12,5 mg 300 mg irbesartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid, makrogol 3000, vörös és sárga vas-oxid, karnauba pálmaviasz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 300 mg/12,5 mg barackszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2876 szám bevéséssel ellátva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 300 mg/12,5 mg 14, 28, 56, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Egyesült Királyság

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Magyarország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franciaország

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. TUDNIVALÓK A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra, vagy a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bármely összetevőjére
- ha **allergiás** (túlérzékeny) a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha az orvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Közölje orvosával, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- **bőrfarkas esetén** (lupusz eritematozusis betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell orvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrend** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás, vagy rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan érzékeny a napfényre, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Vizelethajtók, mint a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel együtt szedni orvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- kószvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat vagy inzulint)

Fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat vagy ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Járművezetésre és gépek kezelésére gyakorolt hatását nem vizsgálták. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a járművezetési és gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel, beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Fontos információk a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS egyes összetevőiről

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST?

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS szokásos napi adagja egy tablettá. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt orvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Orvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSre.

Az alkalmazás módja

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt **szájon át kell alkalmazni.**

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap, lehetőleg körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, ameddig orvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon orvosához.

Gyermekek nem szedhetik a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbesartánt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt, és azonnal értesítse orvosát.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (100 betegből 1-10 beteget érint)

- hányinger/hányás
- vizeletrendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

Nem gyakori mellékhatások (1000 betegből 1-10 beteget érint)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás
- vizenyő
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák,
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon orvosához.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Ezen hatások előfordulási gyakorisága nem ismert. Ezek a mellékhatások a következők: fejfájás, fülcsengés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodása, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint pl. kipirulás, kiütések, arc, ajkak, száj, nyelv vagy garat vizenyő.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbesartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról is beszámoltak.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemelését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkiütéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMST TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, nedvességtől védve.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősségi eljárásként vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 300 mg/25 mg 300 mg irbesartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid, makrogol 3350, vörös, sárga és fekete vas-oxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, karnauba pálmaviasz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 300 mg/25 mg rózsaszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2788 szám bevéséssel ellátva.

A Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS filmtabletta 300 mg/25 mg 14, 28, 56, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Egyesült Királyság

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Egyesült Királyság

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Magyarország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franciaország

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt