

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású 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 javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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:

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

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hidroklorotiazid összetevője miatt az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 $\geq$ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Idősek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem javasolt gyermekek és serdülők számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamid származékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid származék)
- 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
- Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-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 Zentiva-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció

Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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- $e \geq 30$ 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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádja

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát.

A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

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 Zentiva-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 betegeknél.

Primer aldosteronizmus

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

Metabolikus és endokrin hatások

A tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látni lehet diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbesartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Insulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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 esetében, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérumban káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán 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 szérumban 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 félbe kell szakítani.

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

Lítium

A lítium és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat

E gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok

Olyan betegekben, 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 (lásd 4.5 pont). 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 betegekben, 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 antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma

Szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek olyan idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt

zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órákon belül alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval többek között az irbezartánnal kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az irbezartán-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz- intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek

Más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttes használata fokozhatja az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertenzív hatását. Irbezartánt és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepliciót és hipotenzio kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát

tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendeplécio előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttadásuk, 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 hypokalaémiát 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 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének 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 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.

Repaglinid

Az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal

Klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős

farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

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 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;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

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 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

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 gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal 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.

Az angiotenzin-II-receptor antagonista kezelés 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 antagonista expozíció 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).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

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

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva befolyásolja a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. 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

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisú irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebo-kontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizelési panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

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 (< $1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). 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 és egyéb 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

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori: Nem gyakori: Nem ismert	hányinger/hányás hasmenés dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek :</i>	Gyakori: Nem ismert:	vizelési panaszok vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	végtagok dagadása 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 gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-nak is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Ritka	intestinalis angiooedema
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	hypoglykaemia
3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		

<i>Laboratóriumi és egyéb 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:	rítmuszavarok
<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, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka Nem ismert:	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont) 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:	intersticialis 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- és izomrendszer, valamint 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>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dóziszfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A hidroklorotiazid dóziszfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisének növelik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 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: angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB-k) és diuretikumok, ATC kód: C09DA04

Hatásmechanizmus

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 szérum 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 plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum 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 csökkenését 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 az irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg /12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg és 76% irbezartán/hidroklorotiazid 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Az irbezartán/hidroklorotiazid-ra 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 dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8-hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték az irbezartán/hidroklorotiazid 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 negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékatásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irberzartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevásárláskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádja

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhetően nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliskirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliskiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliskiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív

dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0-4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7-10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

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

Eloszlás

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.

Linearitás/nonlinearitás

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 esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{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.

Elimináció

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 betegeknél, 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 veseperfüciónak 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.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

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

Néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt.

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.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
28 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
98 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56×1 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

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 gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/377/001-005

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007 január 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012 február 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbesartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású 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 javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbesartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

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

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

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

Napi egyszeri 300 mg irbesartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hidroklorotiazid összetevője miatt az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 $\geq$ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Idősek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem javasolt gyermekek és serdülők számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamid származékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid származék)
- 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
- Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-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 Zentiva-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció

Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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- $e \geq 30$ 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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

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 Zentiva-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 betegeknél.

Primer aldosteronizmus

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

Metabolikus és endokrin hatások

A tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbesartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inszulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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, hypochloraemiás 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 esetében,

és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérumban káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán 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 szérumban 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 félbe kell szakítani.

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

Lítium

A lítium és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat

E gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok

Olyan betegekben, 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 betegekben, 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 átváltítani, 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 (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma

Szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek olyan idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú

glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanácsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval többek között az irbezartánnal kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezenél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az irbezartán-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz- intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek

Más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttese fokozhatja az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertenzív hatását. Irbezartánt és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendeplesiót és hipotenzió kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendeplesió előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont)

Lítium

Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérum 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttadásuk, a szérum lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek

A hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérum 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 rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérum káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérum káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérum káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérum káliumszint zavarai befolyásolhatják

A szérum káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérum káliumszintjének 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 szérum 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.

Repaglinid

Az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal

Klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását

– ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

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 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;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

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 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

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 gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal 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 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).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. 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

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisu irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebo-kontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizelési panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

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 (< $1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). 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 és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérumban 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

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori: Nem gyakori: Nem ismert	hányinger/hányás hasmenés dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek :</i>	Gyakori: Nem ismert:	vizelési panaszok vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	végtagok dagadása 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 gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-nak is. Az alábbi 2. és 3 sz. táblázat az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Ritka	intestinalis angiooedema
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hypoglykaemia

3 sz. táblázat: A **hidroklorotiazid** önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
---	-------------	---

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<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, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)
	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- és izomrendszer, valamint 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>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, 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: angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB-k) és diuretikumok, ATC kód: C09DA04

Hatásmechanizmus

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 szérum 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 plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum 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 csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg

hidroklorotiaziddal olyan betegeknek, 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 betegeknek 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 az irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg /12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyommérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg és 76% irbezartán/hidroklorotiazid 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 betegeknek, 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Az irbezartán/hidroklorotiazid-ra 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 dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8-hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrolllos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték az irbezartán/hidroklorotiazid 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 negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhátsóként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevásárláskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollált vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliskirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliskiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliskiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

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

Eloszlás

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.

Linearitás/nonlinearitás

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 esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{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.

Elimináció

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 betegeknél, 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 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 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 embereken alkalmazott terápiás adagjainak a vese juxtaglomerularis sejtek hyperplasiája/hypertrophiája szempontjából nincs jelentősége.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

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

Néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt.

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.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
28 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
98 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56×1 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

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 gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/377/006-010

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007 január 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012 február 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ismert hatású 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 javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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:

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

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hidroklorotiazid összetevője miatt az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 $\geq$ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Idősek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem javasolt gyermekek és serdülők számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamid származékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid származék)
- 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
- Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-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 Zentiva-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció

Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokkád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

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 Zentiva-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 betegeknél.

Primer aldosteronizmus

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

Metabolikus és endokrin hatások

A tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbesartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inszulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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, hypochloraemiás 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 esetében,

és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérumban káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán 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 szérumban 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 félbe kell szakítani.

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

Lítium

A lítium és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat

E gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok

Olyan betegekben, 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 (lásd 4.5 pont). 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 betegekben, 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 antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma

Szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek olyan idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú

glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval többek között az irbezartánnal kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezenél a betegeknél abdominális fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az irbezartán-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz- intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek

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

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont)

Lítium

Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérum 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttadásuk, a szérum lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek

A hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérum káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaémiát 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 szérum káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérum káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérum káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérum káliumszint zavarai befolyásolhatják

A szérum káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérum káliumszintjének 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 szérum 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.

Repaglinid

Az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal

Klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását

– ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán 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 anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

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 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;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

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 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

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 átváltítani, 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).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazása nem javalt a szoptatás alatt. Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. 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

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisú irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebo-kontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizelési panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

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 (< $1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). 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 és egyéb 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

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori: Nem gyakori: Nem ismert	hányinger/hányás hasmenés dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek :</i>	Gyakori: Nem ismert:	vizelési panaszok vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegekénél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	végtagok dagadása 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 gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-nak is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Ritka	intestinalis angiooedema
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hypoglykaemia
3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Laboratóriumi és egyéb 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

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<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, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)
	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 és izomrendszer, valamint 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>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 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, hypochloroemia, 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: angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB-k) és diuretikumok, ATC kód: C09DA04

Hatásmechanizmus

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 szérum 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 plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum 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 csökkenését 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 az irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg és 76% irbezartán/hidroklorotiazid 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Az irbezartán/hidroklorotiazid-ra 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 dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték az irbezartán/hidroklorotiazid 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 negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknel ez az arány 33,2% volt (p = 0,0005). Az átlagos bevásáztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (ülóhelyzetben 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 szedó betegeknel (p < 0,0001).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülóknél. 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.

A renin-amgiotenzin-aldosztezon rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrolllos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegekben végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedó betegekben végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedó betegeknel így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkiirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedó betegeknel. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedó beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

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

Eloszlás

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.

Linearitás/nonlinearitás

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 nőbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nőbetegekben 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 esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{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.

Elimináció

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 betegeknél, 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 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 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.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

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

Néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt.

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

28 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

30 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

56 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

84 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

90 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

98 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buborécsomagolásban.
56×1 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buborécsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/377/011-016
EU/1/06/377/029-030

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007 január 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012 február 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ismert hatású 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 javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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:

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

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hidroklorotiazid összetevője miatt az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 $\geq$ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Idősek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem javasolt gyermekek és serdülők számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával 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
- Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-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 Zentiva-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció

Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádja

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

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 Zentiva-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 betegeknél.

Primer aldosteronizmus

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

Metabolikus és endokrin hatások

A tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbesartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Insulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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, hypochloraeiás 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 esetében, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérumban káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán 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 szérumban 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 félbe kell szakítani.

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

Lítium

A lítium és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat

E gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok

Olyan betegekben, 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 (lásd 4.5 pont). 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 betegekben, 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 antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma

Szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek olyan idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt

zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanácsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval többek között az irbezartánnal kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezenél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az irbezartán-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz- intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek

Más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdása fokozhatják az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertenzív hatását. Irbezartánt és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) 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 volumendeplécio előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttadásuk, 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 hypokalaémiát 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 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének 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 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.

Repaglinid

Az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal

Klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős

farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán 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 anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepléciót, 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 szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfinpirazon 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;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

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 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

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 gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal 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 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).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazása nem javalt a szoptatás alatt. Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva befolyásolj. 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

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisu irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebo-kontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizezési panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

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 ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). 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 és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérumban 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

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori: Nem gyakori: Nem ismert	hányinger/hányás hasmenés dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek :</i>	Gyakori: Nem ismert:	vizelési panaszok vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	végtagok dagadása 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 gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-nak is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Ritka	intestinalis angiooedema
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hypoglykaemia

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<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, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)
	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 és izomrendszer, valamint 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>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, 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: angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB-k) és diuretikumok, ATC kód: C09DA04

Hatásmechanizmus

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 szérum 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 reabszorpció mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum 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 csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg

hidroklorotiaziddal olyan betegeknek, 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 betegeknek 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 az irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg és 76% irbezartán/hidroklorotiazid 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 betegeknek, 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Az irbezartán/hidroklorotiazid-ra 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.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték az irbezartán/hidroklorotiazid 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 negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhátsóként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevásárláskor 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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollált vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

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

Eloszlás

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.

Linearitás/nonlinearitás

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 esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{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.

Elimináció

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 betegeknél, 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 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 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 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.

A hím és nőtény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

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

Néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt.

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
28 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
30 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
84 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
90 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
98 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56×1 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

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 gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007 január 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012 február 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ismert hatású 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 javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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:

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

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hidroklorotiazid összetevője miatt az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

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

Idősek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adagjának módosítására idős betegeknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem javasolt gyermekek és serdülők számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamid származékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid származék)
- 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
- Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-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 Zentiva-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció

Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádja

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

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 Zentiva-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 betegeknél.

Primer aldosteronizmus

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

Metabolikus és endokrin hatások

A tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látni lehet diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbesartan hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inszulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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, hypochloraeмиás 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 irbesartan egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a

legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetében, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva irbezartán 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 Zentiva-val (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán 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 félbe kell szakítani.

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

Lítium

A lítium és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat

E gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok

Olyan betegekben, 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 (lásd 4.5 pont). 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 betegekben, 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).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma

Szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek olyan idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt

zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanácsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval többek között az irbezartánnal kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezenél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az irbezartán-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz- intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek

Más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdása fokozhatják az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertenzív hatását. Irbezartánt és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) 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 volumendeplécio előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttadásuk, 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 hypokalaémiát 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 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének 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 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.

Repaglinid

Az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal

Klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin –

a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán 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 anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

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 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;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

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 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

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 gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal 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.

Az angiotenzin-II-receptor antagonista kezelés 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 antagonista expozíció 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).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

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

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazása nem javalt a szoptatás alatt. Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. 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

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisú irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebo-kontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizeelési panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

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 ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). 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 és egyéb 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

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori: Nem gyakori: Nem ismert	hányinger/hányás hasmenés dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek :</i>	Gyakori: Nem ismert:	vizelési panaszok vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	végtagok dagadása 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 gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-nak is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Ritka	intestinalis angiooedema
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hypoglykaemia

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<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, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)
	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 és izomrendszer, valamint 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>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, 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: angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB-k) és diuretikumok, ATC kód: C09DA04.

Hatásmechanizmus

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 szérum 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 plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum 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 csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg

hidroklorotiaziddal olyan betegeknek, 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 betegeknek 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 az irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg és 76% irbezartán/hidroklorotiazid 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 betegeknek, 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

Az irbezartán/hidroklorotiazid-ra 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 dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték az irbezartán/hidroklorotiazid 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 negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhátsóként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezzartánt kapó betegeknel ez az arány 33,2% volt (p = 0,0005). Az átlagos bevásáztáskor 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 irbezzartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezzartánt szedő betegeknel (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.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrolllos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegekben végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegekben végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknel így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknel. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

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

Eloszlás

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtselemeihez 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.

Linearitás/nonlinearitás

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 nőbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nőbetegekben 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 esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{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.

Elimináció

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 betegekknél, 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 veseperfúzióknak 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.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

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

Néhány kísérleti modellen genotoxikus vagy karcinogén hatás egyértelműen kimutatható volt.

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
28 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
30 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
84 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
90 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
98 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56×1 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

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 gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/377/023-028
EU/1/06/377/033-034

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007 január 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012 február 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tableta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva k.s.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-98 tableta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tableta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva k.s.

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
KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
84 tabletta
90 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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva k.s.

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

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
84 tabletta
90 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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva k.s.

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

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
30 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
84 tabletta
90 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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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**

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Zentiva k.s.

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

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt

Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, hogy **az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszakíren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával**, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- **bőrfarkas esetén**, (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldoszteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldoszteronizmus**)
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
- ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése alatt!
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 kezelőorvosát 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 (az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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
- ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szemelnyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően órákon - heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

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

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

Az étel, az ital és az alkohol hatása az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a járművezetési és a 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.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ajánlott napi adagja egy vagy két tablettát. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra.

Az alkalmazás módja

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t **szájon át kell alkalmazni.**

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

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

Gyermekek nem szedhetik az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t vett be:

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

Ha elfelejtette bevenni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer 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 irbezartán szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivával kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizeleti 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 kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- 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 kezelőorvosához.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, 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. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

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

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezék (a

véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- intesztinális angioödéma: a bélfal megduzzadása, amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés

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 vérsajt), 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.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szemelnyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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, hidrofil koloid szilícium-dioxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, vörös- és sárga vas-oxid (E172). Lásd 2 pont „Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva laktózt tartalmaz”.

Milyen az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

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

;

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

Gyártó

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt

Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, hogy **az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával**, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- **bőrfarkas esetén**, (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldoszteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldoszteronizmus**)
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
- ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése alatt!
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 kezelőorvosát 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 (az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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
- ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően órákon - heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő **hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.**

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

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

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

Az étel, az ital és az alkohol hatása az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a járművezetési és a 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.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ajánlott napi adagja egy tablettát. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra.

Az alkalmazás módja

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t **szájon át kell alkalmazni.**

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

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

Gyermekek nem szedhetik az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t vett be:

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

Ha elfelejtette bevenni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer 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 irbezartán szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizeleti 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 kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- 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 kezelőorvosához.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, 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. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

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

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezkék (a

véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- intesztinális angioödéma: a bélfal megduzzadása, amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés

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 vérsajt), 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.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szemelnyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletta 300 mg/12,5 mg, 300 mg irbesartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil koloid szilícium-dioxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, vörös- és sárga vas-oxid (E172). Lásd 2 pont „Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva laktózt tartalmaz”.

Milyen az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

Gyártó

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegájékoztató: Információk a beteg számára
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt

Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával**, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- **bőrfarkas esetén** (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldoszteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldoszteronizmus**)
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
- ha volt már **bőrrákja, vagy ha a kezelés során váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése alatt!
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 kezelőorvosát 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 (az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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
- ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szemelnyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően órákon - heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliskirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

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

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

Az étel, az ital és az alkohol hatása az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a járművezetési és a 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 kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ajánlott napi adagja egy vagy két tablettát. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra.

Az alkalmazás módja

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t **szájon át kell alkalmazni.**

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

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

Gyermekek nem szedhetik az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer 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 irbezartán szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizeleti 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 kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- 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 kezelőorvosához.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, 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. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

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

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezék (a

véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- intesztinális angioödéma: a bélfal megduzzadása, amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés

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.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szemelnyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivat tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP. Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Lásd 2 pont „Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva laktózt tartalmaz”.

Milyen az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva filmtabletta 150 mg/12,5 mg barackszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2875 szám bevéséssel ellátva.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva filmtabletta 150 mg/12,5 mg 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buborékcsomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

Gyártó

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

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS

Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

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

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

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt

Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszakíren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával**, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- **bőrfarkas esetén** (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldoszteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldoszteronizmus**)
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
- ha volt már **bőrrákja, vagy ha a kezelés során váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése alatt!
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 kezelőorvosát 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 (az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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
- ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően órákon - heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

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

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

Az étel, az ital és az alkohol hatása az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a járművezetési és a 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 kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ajánlott napi adagja egy tablettát. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivat kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra.

Az alkalmazás módja

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t **szájon át kell alkalmazni.**

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

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

Gyermekek nem szedhetik az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer 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 irbezartán szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizeleti 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 kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- 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 kezelőorvosához.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, 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. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

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

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezkék (a

véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- intesztinális angioödéma: a bélfal megduzzadása, amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés

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.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szemelnyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivat tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Lásd 2 pont „Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva laktózt tartalmaz”.

Milyen az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva filmtabletta 300 mg/12,5 mg barackszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2876 szám bevéséssel ellátva.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva filmtabletta 300 mg/12,5 mg 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buborékcsomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

Gyártó

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

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS

Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

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

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

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

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt

Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszakíren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával**, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- **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**)
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliskiren.
- ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése alatt!
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 kezelőorvosát 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 (az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban 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
- ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bevitelét követően órákon - heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva alkalmazását.

Gyermekek és serdülők

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

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

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

Az étel, az ital és az alkohol hatása az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ban lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a járművezetési és a 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 kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

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

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ajánlott napi adagja egy tablettá. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezelésről hogyan térjen át az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-ra.

Az alkalmazás módja

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t **szájon át kell alkalmazni.**

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

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

Gyermekek nem szedhetik az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t

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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer 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 irbezartán szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizeleti 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 kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- 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 kezelőorvosához.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, 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. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

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

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezkék (a

véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- intesztinális angioödéma: a bélfal megduzzadása, amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés

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 vérsajt), 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.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szemelnyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- A készítmény hatóanyagai az irbesartán és a hidroklorotiazid. Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 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. Lásd 2 pont „Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva laktózt tartalmaz”.

Milyen az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva filmtabletta 300 mg/25 mg rózsaszínű domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2788 szám bevéséssel ellátva.

Az Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva filmtabletta 300 mg/25 mg 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 x 1 tablettát tartalmazó egységadagos buborékcsomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

Gyártó

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Magyarország

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Zentiva Denmark ApS

Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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