

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom

Každá tableta obsahuje 26,65 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2775 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu / 25 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne. V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny

pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Pediatrická populácia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie Irbesartanu Hydrochlorothiazidu Zentiva s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu

Pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia

Zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min.

Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek).

Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zväziť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov

U všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak,

vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie príštítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium

Neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je

ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazid Zentiva sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane irbesartanu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba irbesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva

Antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívmi ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa

spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladiny draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére

Pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky

Ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid

Irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu

V klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu

K interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Kolestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciován hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu

liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltacka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas laktácie sa neodporúča. Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení

vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaní, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánných hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrovania:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Menej časté:	žltáčka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Zriedkavé:	intestinálny angioedém
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hypoglykémia

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, podráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku

<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):</i>	Neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
---	---------	--

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká, ATC kód: C09DA04

Mechanizmus účinku

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a

degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku irbesartanu/hydrochlórtiazidu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg a 76% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou

dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo $\geq$ 65 ročných a 2% bolo $\geq$ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP $<$ 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP $<$ 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej

forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí.

Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- Obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- Slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- V šesť mesiacov trvajúcej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlórtiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlórtiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- Zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlórtiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlórtiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom-II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutической dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu-II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu-II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a

makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofíliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlórtiazid

Našiel sa nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
koloidný hydratovaný oxid kremičitý
predželatínovaný kukuričný škrob
červený a žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/377/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. február 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom

Každá tableta obsahuje 65,8 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2776 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu / 25 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne. V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie

obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Pediatrická populácia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie Irbesartanu Hydrochlorothiazidu Zentiva s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60$ ml/min/ $1,73$ m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu

Pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia

Zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov

U všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnej žľazy musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium

Neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlejšej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho

glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazid Zentiva sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane irbesartanu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba irbesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva

Antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívmi ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia

obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazideu Zentiva môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladiny draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére

Pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky

Ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid

Irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu

V klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu

K interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Kolestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltáčka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas laktácie sa neodporúča. Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaní, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánných hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Menej časté:	žltáčka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme:	anémia, trombocytopenia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Zriedkavé:	intestinálny angioedém
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hypoglykémia
Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, podráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):</i>	Neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolýtov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká, ATC kód: C09DA04

Mechanizmus účinku

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku irbesartanu/hydrochlórtiazidu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg a 76% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo $\geq$ 65 ročných a 2% bolo $\geq$ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie.

Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pľer (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pľer zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľoch aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí.

Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- Obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- Slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- V šesť mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlórtiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlórtiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- Zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlórtiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlórtiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzinom-II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutической dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu-II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu-II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan

indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlórtiazid

Našiel sa nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
koloidný hydratovaný oxid kremičitý
predželatínovaný kukuričný škrob
červený a žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/377/006-010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. február 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 38,5 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2875 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlórtiazidu raz denne. V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie

obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Pediatrická populácia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie Irbesartanu Hydrochlorothiazidu Zentiva s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu

Pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia

Zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov

U všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie príštítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium

Neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy alebo liečivá deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlejšej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho

glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazid Zentiva sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane irbesartanu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba irbesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva

Antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívmi ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia

obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére

Pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky

Ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid

Irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu

V klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu

K interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Kolestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltáčka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas laktácie sa neodporúča. Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaní, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Menej časté:	žltáčka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Zriedkavé:	intestinálny angioedém
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hypoglykémia

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, podráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):</i>	Neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká, ATC kód: C09DA04

Mechanizmus účinku

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku irbesartanu/hydrochlórtiazidu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg a 76% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo $\geq$ 65 ročných a 2% bolo $\geq$ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq$ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná

súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ¹⁴C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľouchou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ¹⁴C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť

hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí.

Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlórtiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlórtiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlórtiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlórtiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom-II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutической dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu-II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu-II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofíliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických

účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov. Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánnny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlórtiazid

Našiel sa nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza
oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmotvorný povlak

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý
makrogol 3000
červený a žltý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. február 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 89,5 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2876 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlórtiazidu raz denne. V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie

obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Pediatrická populácia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie Irbesartanu Hydrochlorothiazidu Zentiva s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu

Pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentivaom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia

Zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov

U všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie príštítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium

Neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlejšej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho

glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazid Zentiva sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane irbesartanu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba irbesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva

Antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívmi ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia

obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére

Pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky

Ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid

Irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu

V klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu

K interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Kolestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použité AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltáčka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonista receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas laktácie sa neodporúča. Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaní, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánných hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Menej časté:	žltáčka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Zriedkavé:	intestinálny angioedém
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hypoglykémia

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, podráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):</i>	Neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká, ATC kód: C09DA04

Mechanizmus účinku

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku irbesartanu/hydrochlórtiazidu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg a 76% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepenej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo $\geq$ 65 ročných a 2% bolo $\geq$ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie.

Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pľer (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pľer zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľoch aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí.

Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlórtiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlórtiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlórtiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlórtiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzinom-II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickej dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu-II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu-II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan

indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlórtiazid

Našiel sa nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza
oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmtvorný povlak

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý
makrogol 3000
červený a žltý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. .

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. február 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 53,3 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2788 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlórtiazidu raz denne.

V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie

obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Pediatrická populácia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie Irbesartanu Hydrochlorothiazidu Zentiva s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu

Pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia

Zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek

Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov

U všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnej žľazy musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium

Neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho

glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Irbesartan Hydrochlorothiazid Zentiva sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane irbesartanu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba irbesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva

Antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívmi ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia

obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka

Kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére

Pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky

Ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou.

Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid

Irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu

V klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu

K interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Kolestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálistové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálistom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použité AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltáčka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonista receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva počas laktácie sa neodporúča. Ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaní, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Menej časté:	žltáčka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme:	anémia, trombocytopenia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Zriedkavé:	intestinálny angioedém
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hypoglykémia

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	Neznáme	žltacka (intrahepatálna cholestatická žltacka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):</i>	Neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká, ATC kód: C09DA04

Mechanizmus účinku

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku irbesartanu/hydrochlórtiazidu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg a 76% pre irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť irbesartanu/hydrochlórtiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo $\geq$ 65 ročných a 2% bolo $\geq$ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 %

IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pľer (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pľer zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ¹⁴C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ¹⁴C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí.

Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlórtiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlórtiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlórtiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlórtiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom-II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu-II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu-II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich signifikantnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlórtiazid

Našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
predželatinovaný škrob
oxid kremičitý
stearát horečnatý
červený a žltý oxid železitý

Filmotvorný povlak

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý
makrogol 3350
červený a čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. február 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

logo Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14-28-56-98 tabliet:

Pon

Ut

Str

Št

Pia

So

Ne

56 x 1 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

logo Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14-28-56-98 tabliet:

Pon

Ut

Str

Št

Pia

So

Ne

56 x 1 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

logo Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon

Ut

Str

Št

Pia

So

Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

logo Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon

Ut

Str

Št

Pia

So

Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlórtiazid 25 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

logo Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon

Ut

Str

Št

Pia

So

Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje nadviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku. Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku** alebo **poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka nasledovné:

- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **obličkové ťažkosti** alebo máte **transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízkú hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
 - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, zvracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (chloroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín až týždňov od použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Ak sa tieto príznaky neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môže sa u vás vyskytnúť vyššie riziko vzniku týchto príznakov. Liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Ak sa u vás po užití lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojevoľne neprerušujte liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Deti a dospievajúci

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo kolestýramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať to vášmu lekárovi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a jedlo, nápoje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je jedna alebo dve tablety denne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan.

Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan

Hydrochlorothiazidom Zentiva boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava a závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva na trh

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na trh.

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa, sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltacka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky

nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy; dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože, ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože); zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že vedľajšie účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá tableta Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, predželatínovaný kukuričný škrob, červený a žltý oxid železitý (E172). Pozri časť 2 „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2775 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 56 alebo 98 tabliet. Balenie 56 x 1 tableta umožňuje oddelenie jednotlivých dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Zentiva, k.s.

Österreich

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku. Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** (precitlivý) na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku** alebo **poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka nasledovné:

- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **obličkové ťažkosti** alebo máte **transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízkú hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
 - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, zvracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (chloroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín až týždňov od použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Ak sa tieto príznaky neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môže sa u vás vyskytnúť vyššie riziko vzniku týchto príznakov. Liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Ak sa u vás po užití lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojevoľne neprerušujte liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Deti a dospievajúci

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo kolestiramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať to vášmu lekárovi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a jedlo, nápoje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je jedna tableta denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan

Hydrochlorothiazidom Zentiva boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava a závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva na trh

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na trh.

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa, sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltacka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované

únavnosťou, bolesťou hlavy; dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože, ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože); zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že vedľajšie účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá tableta Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, predželatínovaný kukuričný škrob, červený a žltý oxid železitý (E172). Pozri časť 2 „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2776 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 56 alebo 98 tabliet. Balenie 56 x 1 tableta umožňuje oddelenie jednotlivých dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 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-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.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku** alebo **poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízkú hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
 - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie alebo nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (chloroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín až týždňov od použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Ak sa tieto príznaky neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môže sa u vás vyskytnúť vyššie riziko vzniku týchto príznakov. Liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Ak sa u vás po užití lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojevoľne neprerušujte liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Deti a dospelávajúci

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nemá podávať deťom a dospelávajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo kolestyramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať o tom vášmu lekárovi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a jedlo, nápoje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je jedna alebo dve tablety denne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan

Hydrochlorothiazidom Zentiva boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva na trh

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na trh.

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa, sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltacka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky

nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože); zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že vedľajšie účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá filmom obalená tableta Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, stearát horečnatý, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žltý oxid železitý. Pozri časť 2 „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2875 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcim 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie

56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobca

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

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@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.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentivu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne** vraciate alebo máte **hnačku**
- **ak máte obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízkú hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
 - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie alebo nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (chloroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín až týždňov od použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Ak sa tieto príznaky neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môže sa u vás vyskytnúť vyššie riziko vzniku týchto príznakov. Liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Ak sa u vás po užití lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojevoľne neprerušujte liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Deti a dospievajúci

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo kolestyramín aolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať o tom vášmu lekárovi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a jedlo, nápoje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je jedna tableta denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva na trh

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na trh.

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa, sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltacka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky

nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože); zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že vedľajšie účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá filmom obalená tableta Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, stearat horečnatý, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žltý oxid železitý. Pozri časť 2 „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2876 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcim 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie

56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivéj dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobca

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

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@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.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a na čo sa používa

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentivau na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne** vraciate alebo máte **hnačku**
- **ak máte obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízkú hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
 - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie alebo nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (chloroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín až týždňov od použitia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Ak sa tieto príznaky neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môže sa u vás vyskytnúť vyššie riziko vzniku týchto príznakov. Liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Ak sa u vás po užití lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojevoľne neprerušujte liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Deti a dospievajúci

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo kolestyramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať o tom vášmu lekárovi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a jedlo, nápoje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva je jedna tableta denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazidom Zentiva.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan.

Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan

Hydrochlorothiazidom Zentiva boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva na trh

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva na trh.

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa, sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltacka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky

nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože); zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že vedľajšie účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo nanárodné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá filmom obalená tableta Irbesartan Hydrochlorothiazidu Zentiva 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, stearat horečnatý, oxid titaničitý, makrogol 3350, červený, žltý a čierny oxid železitý, predželatínovaný škrob. Pozri časť 2 „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmom obalené tablety sú ružové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2788 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcim 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie

56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobca

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@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.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>