

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε δισκίο περιέχει 26,65 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2775 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας*

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Ηλικιωμένοι*

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο της τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide

Zentiva σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλiskιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλiskιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Η ιρβεσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

#### Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένης και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαζία και υποχλωριαιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η oligουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις η ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρίαζία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού, απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαζία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερασβεστιαζισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαζία.

#### Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Δοκιμασία anti-doping

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

#### Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, oligουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

### Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

### Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Παρότι η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδη, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

### Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

### Έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Η αντιυπερτασική δράση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

### Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνή ή αναστολείς ΜΕΑ

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνής συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

### Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο

Η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιρβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

#### Ρεπαγλινίδη

Η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C<sub>max</sub> και της AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά τη συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας όπως η ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης

Σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησαιμία που προκαλείται από τα θειαζιδικά ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.



*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης έχει συσχετιστεί με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελαττώνοντας τη γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIARs)*

Η χρήση AIIARs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών των AIIARs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε αδιαμφισβήτη συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIARs), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIAR θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIARs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIAR κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIARs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβρυο-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβρυο και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

#### Θηλασμός

##### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε επίμυες έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

#### Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα επίμυων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους, μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει ορισθεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές</b>		
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση

<b>Πίνακας 1:</b> Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές		
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	ίκτηρος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

#### Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά

Επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ξεχωριστά.

<b>Πίνακας 2:</b> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο <b>ιρβεσαρτάνης</b>		
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Μη γνωστές:	<u>αναμία</u> , θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπογλυκαιμία

<b>Πίνακας 3:</b> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο <b>υδροχλωροθειαζίδης</b>		
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριάιμίας, βλ. παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.4) αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης

<b>Πίνακας 3:</b> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
Αγγειακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Μη γνωστές:	πυρετός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Μη γνωστές:	ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
Ψυχιατρικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιρβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs) και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίσθηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι η ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg και ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδη, η προσθήκη ιρβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιρβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στην ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιρβεσαρτάνη. Όταν η ιρβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Συνολικά, 697 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 είτε σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε σε ιρβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοποίηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιρβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mm Hg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)*

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό που περιλάμβανε 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων με 1.430.833 και 172.462 άτομα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης



υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50.000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για την ιβεσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}C$  ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξειδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι η γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, περίπου 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδη αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε επίμυες και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με τη θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε επίμυες και πιθήκους macacus που λάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικούς επίμυες σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα

σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

#### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε επίμυες και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε επίμυες και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε επίμυες σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών επίμυων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα επίμυων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των επίμυων που θηλάζουν.

Μελέτες σε ζώα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα επίμυων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόιμη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες ή κουνέλια.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου  
Προξελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Ερυθρό και κίτρινο οξειδίο του τρισθενούς σιδήρου (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 28 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 98 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 x 1 δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/377/001-005

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιανουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Φεβρουάριος 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε δισκίο περιέχει 65,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2776 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

*Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας*

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Ηλικιωμένοι*

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο της τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με προϊόντα που περιέχουν αλίσκινη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide

Zentiva σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινενης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινενης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Η ιρβεσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις. Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

#### Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένης και της υδροχλωροθειαζιδής, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαζία και υποχλωριαιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρίαζία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαζία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυροειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαζία.

#### Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Δοκιμασία anti-doping

Η υδροχλωροθειαζιδή που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

#### Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζιδή μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.



Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

### Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

### Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Παρότι η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδη, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

### Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

### Έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Η αντιυπερτασική δράση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη ή αναστολείς ΜΕΑ

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

#### Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο

Η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιρβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

#### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

#### Ρεπαγλινίδη

Η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1.

Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά τη συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας όπως η ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης

Σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορήγηθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ*: μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες)*: μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη*: η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH*: η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*: η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησαιμία που προκαλείται από τα θειαζιδικά ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα*: η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη)*: η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης έχει συσχετιστεί με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελαττώνοντας τη γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIARs)*

Η χρήση AIIARs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών των AIIARs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε αδιαμφισβήτη συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIARs), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIAR θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIARs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIAR κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIARs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβρυο-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβρυο και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

#### Θηλασμός

##### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε επίμυες έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

#### Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα επίμυων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους, μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδής

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδής (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές</b>		
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση

<b>Πίνακας 1:</b> Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές		
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	ίκτερος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

#### Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά

Επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ξεχωριστά.

<b>Πίνακας 2:</b> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο <b>ιρβεσαρτάνης</b>		
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναιμία, θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
<i>Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπογλυκαιμία

<b>Πίνακας 3:</b> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο <b>υδροχλωροθειαζίδης</b>		
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριάιμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.4) αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης

<b>Πίνακας 3:</b> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
Αγγειακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Μη γνωστές:	πυρετός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Μη γνωστές:	ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
Ψυχιατρικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιρβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.



Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωρραιμία, υπονατρίαίμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs) και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA04

#### Μηχανισμός δράσης

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζιδικά επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίσθηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι η ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 150 mg/12,5 mg και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδα, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδα.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στην ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Συνολικά 697 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 είτε σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 150 mg/12,5 mg είτε ιβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοποίηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 300 mg/25 mg ή ιβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mm Hg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)*

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό που περιλάμβανε 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων με 1.430.833 και 172.462 άτομα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50.000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία

πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και Η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για την ιβεσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και C<sub>max</sub> ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση <sup>14</sup>C ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι η γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, περίπου 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδη αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε επίμυες και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με τη θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε επίμυες και πιθήκους macacus που λάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικούς επίμυες σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα

ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

#### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε επίμυες και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε επίμυες και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε επίμυες σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών επίμυων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα επίμυων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των επίμυων που θηλάζουν.

Μελέτες σε ζώα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα επίμυων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόιμη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες ή κουνέλια.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου  
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Ερυθρό και κίτρινο οξειδίο του τρισθενούς σιδήρου (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 28 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 98 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 x 1 δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/377/006-010

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιανουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Φεβρουάριος 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 38,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2875 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).



### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ηλικιωμένοι

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινής αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινής δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Τα θειαζιδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Θεραπεία με θειαζιδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζιδες. Η ιρβεσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις. Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζιδια.

#### Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένης και της υδροχλωροθειαζιδής, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαζία και υποχλωριαιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρίαζία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαζία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαζία.

#### Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Δοκιμασία anti-doping

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

#### Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

### Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

### Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Παρότι η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδη, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

### Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η

υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

#### Έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Η αντιυπερτασική δράση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνή ή αναστολείς ΜΕΑ

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαμμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

#### Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο

Η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιρβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαμμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

### Ρεπαγλινίδη

Η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά τη συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας όπως η ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης

Σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγών του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησαιμία που προκαλείται από τα θειαζιδικά ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδένη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελατώνοντας τη γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIAs)*

Η χρήση AIIAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε αδιαμφισβήτη συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

#### Θηλασμός

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs):*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε επίμυες έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

#### Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα επίμυων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους, μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.



## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδής

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζιδής (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές:	ίκτερος
	Μη γνωστές:	ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής
--	-------------	--

**Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά**

Επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο ιρβεσαρτάνης

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναιμία, θρομβοπενία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:	Μη γνωστές:	υπογλυκαιμία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

Παρακλινικές εξετάσεις:	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατρίαμίας, βλ. παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
Καρδιακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
Οφθαλμικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:	Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.4) αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Μη γνωστές:	πυρετός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Μη γνωστές:	ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

*Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιρβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωριαιμία, υπονατρίαίμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs) και διουρητικά, Κωδικός ATC: C09DA04

#### Μηχανισμός δράσης

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίσθηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι η ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 150 mg/12,5 mg και ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιρβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση της ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιρβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδα.

Η επίδραση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στην ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιρβεσαρτάνη. Όταν η ιρβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Συνολικά, 697 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 είτε σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 150 mg/12,5 mg είτε σε ιρβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοποίηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 300 mg/25 mg ή ιρβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mmHg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PA*

*Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.*

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό που περιλάμβανε 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση

υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25,000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}C$  ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξειδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  της ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα



ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

#### Ιρβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιρβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιρβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε ζώα με ιρβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωπη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000

Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου

Κηρός καρναούβης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/377/011-016

EU/1/06/377/029-030

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιανουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Φεβρουάριος 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 89,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2876 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας*

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Ηλικιωμένοι*

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

## **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινής αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινής δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Τα θειαζιδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Θεραπεία με θειαζιδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζιδες. Η ιρβεσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις. Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζιδια.

#### Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένου και της υδροχλωροθειαζιδής, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια και υποχλωριαιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρίαμια που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπεραρθροειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαιμία.

#### Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Δοκιμασία anti-doping

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

#### Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

### Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

### Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδη, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά συμβαίνει μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωτογενής θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

### Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η



υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

#### Έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Η αντιυπερτασική δράση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνή ή αναστολείς ΜΕΑ

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαμμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

#### Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο

Η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιρβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαμμία (δηλαδή άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

### Ρεπαγλινίδη

Η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της  $C_{max}$  και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά τη συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης

Σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγών του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ*: μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες)*: μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη*: η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH*: η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*: η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησαιμία που προκαλείται από τα θειαζιδικά ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα*: η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Αλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά τη ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδένη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελατώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIAs)*

Η χρήση AIIAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIPRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIPRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

#### Θηλασμός

##### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIPRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

#### Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Έρευνες:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές:	ίκτερος
	Μη γνωστές:	

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

		ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

**Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά**

Επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιρβεσαρτάνης**

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναιμία, θρομβοπενία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές:	υπογλυκαιμία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **υδροχλωροθειαζίδης**

Έρευνες:	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριάιμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
Καρδιακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
Οφθαλμικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:	Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.4) αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Μη γνωστές:	πυρετός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Μη γνωστές:	ίκτηρος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτηρος)
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
<i>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιρβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs) και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της ιρβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιρβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιρβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιρβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιρβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζιδικά επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιρβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιρβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιρβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιρβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός



300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24 ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24 ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι η ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη Zentiva 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24 ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στην ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε

συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mmHg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)*

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική

δόση υδροχλωροθειαζίδης . Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό που περιλάμβανε 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων με 1.430.833 και 172.462 άτομα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50.000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιρβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιρβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιρβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιρβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιρβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιρβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιρβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιρβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους . Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}C$  ιρβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιρβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιρβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι τη γλυκουρονική ιρβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες

υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

#### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, περίπου 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε επίμυες και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με τη θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε επίμυες και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικούς επίμυες σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν

αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

#### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε επίμυες και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε επίμυες και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε επίμυες σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών επίμυων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα επίμυων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των επίμυων που θηλάζουν.

Μελέτες σε ζώα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα επίμυων (αυξημένη διάταση πυελοκαυκικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόιμη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες ή κουνέλια.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του πυριτίου  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη

Μονοϋδρική λακτόζη  
Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000  
Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου  
Κηρός καρναούβης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιανουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Φεβρουάριος 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 53,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2788 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας*



Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Ηλικιωμένοι*

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide

Zentiva σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινενης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινενης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

#### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Η ιρβεσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις. Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

#### Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένης και της υδροχλωροθειαζιδής, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαζία και υποχλωριαιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρίαζία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαζία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαζία.

#### Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Δοκιμασία anti-doping

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

#### Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

### Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

### Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Παρότι η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδη, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

### Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

### Έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Η αντιυπερτασική δράση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνή ή αναστολείς ΜΕΑ

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

#### Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο

Η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιρβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

#### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

#### Ρεπαγλινίδη

Η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της  $C_{max}$  και της AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά τη συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης

Σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

#### Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαμία που προκαλείται από τα θειαζιδικά ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδένη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελαττώνοντας τη γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIARs)*

Η χρήση AIIARs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIARs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε αδιαμφισβήτητα συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIARs), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIAR θεωρηθεί απαραίτητη, στις ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIARs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIAR κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIARs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

#### Θηλασμός

##### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε επίμυες έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

#### Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα επίμυων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους, μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.



## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές:	ίκτερος
	Μη γνωστές:	ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής
--	-------------	--

**Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά**

Επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο ιρβεσαρτάνης

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναιμία, θρομβοπενία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές:	υπογλυκαιμία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδρογλωροθειαζίδης

Παρακλινικές εξετάσεις:	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριάιμίας, βλ. παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
Καρδιακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
Οφθαλμικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:	Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.4) αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Μη γνωστές:	πυρετός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Μη γνωστές:	ίκτηρος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτηρος)
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
<i>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιρβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπογλωριαιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs) και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA04

#### Μηχανισμός δράσης

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της

συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι η ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/12,5 mg αντιστοίχως. Αυτές οι 24ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στην ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Συνολικά, 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 είτε σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε σε ιβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοποίηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση)

μετά από μια εβδομάδα σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mmHg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)*

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλάμβανε 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι

πληθυσμού μαρτύρων με 1.430.833 και 172.462 άτομα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50.000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}C$  ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξειδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, περίπου 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε επίμυες και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με τη θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε επίμυες και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικούς επίμυες σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα



ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

#### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε επίμυες και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε επίμυες και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε επίμυες σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών επίμυων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα επίμυων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των επίμυων που θηλάζουν.

Μελέτες σε ζώα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα επίμυων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρώιμη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυες ή κουνέλια.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Άμυλο προζελατινοποιημένο

Διοξειδίο του πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο  
Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου

#### Επικάλυψη

Μονοϋδρική λακτόζη  
Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Ερυθρό και μέλαν οξείδιο τρισθενούς σιδήρου  
Κηρός καρναούβης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιανουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Φεβρουάριος 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 150 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία  
28 δισκία  
56 δισκία  
56 x 1 δισκία  
98 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πέμ

Παρ

Σάβ

Κυρ

56 x 1 δισκία

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία  
28 δισκία  
56 δισκία  
56 x 1 δισκία  
98 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πέμ

Παρ

Σάβ

Κυρ

56 x 1 δισκία

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 150 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-84-98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πέμ

Παρ

Σάβ

Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-84-98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πέμ

Παρ

Σάβ

Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva k.s.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-84-98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πέμ

Παρ

Σάβ

Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg δισκία**  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιρβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιρβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η αγγειοτασίνη II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας τη συστολή τους. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιρβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης**, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιρβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είστε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι ή τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας που επιμένουν**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και εάν **οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:**

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς ή κάνατε μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή εάν εμφανίσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- εάν παρουσιάσατε αναπνευστικά ή πνευμονικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής ή υγρού στους πνεύμονες) μετά από πρόσληψη υδροχλωροθειαζίδης στο παρελθόν. Εάν εμφανίσετε σοβαρή δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### **Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:**

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργείο) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **μείωση της όρασης σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα

συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή αύξηση της πίεσης στον οφθαλμό (γλαύκωμα) και μπορεί να συμβούν εντός ωρών έως μίας εβδομάδας από τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης, αν δεν αντιμετωπιστεί. Εάν είχατε νωρίτερα αλλεργία στην πενικιλίνη ή στη σουλφοναμίδη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να το αναπτύξετε. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και να ζητήσετε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών).

### **Άλλα φάρμακα και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλίσκιρην (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες όπως η ρεπαγλινίδη ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας).

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με τροφή και ποτό**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εάν πιείτε οινοπνευματώδη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας

συμβουλεύσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει νάτριο.** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Δοσολογία**

Η συνιστώμενη δόση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένα ή δύο δισκία την ημέρα. Συνήθως το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Τρόπος λήψης**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

### **Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης αυτής κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- τάση λιποθυμίας
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.**

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και τους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα



προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιρβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπή όραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευσης υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

**Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)**

- οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (τα σημεία περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, πυρετό, αδυναμία και σύγχυση).

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος), μείωση της όρασης ή οφθαλμικός πόνος λόγω υψηλής πίεσης (πιθανές ενδείξεις συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζιδης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε δισκίο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο του τρισθενούς σιδήρου (E172). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2775 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 56 ή 98 δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

### **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις<{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg δισκία**  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιρβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιρβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η αγγειοτασίνη II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας τη συστολή τους. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιρβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιρβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.**

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είστε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι ή τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας που επιμένουν**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνή

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς ή κάνατε μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλίσκιρηνή.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή εάν εμφανίσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- εάν παρουσιάσατε αναπνευστικά ή πνευμονικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής ή υγρού στους πνεύμονες) μετά από πρόσληψη υδροχλωροθειαζίδης στο παρελθόν. Εάν εμφανίσετε σοβαρή δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργείο) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **μείωση της όρασης σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα

συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή αύξηση της πίεσης στον οφθαλμό (γλαύκωμα) και μπορεί να συμβούν εντός ωρών έως μίας εβδομάδας από τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης, αν δεν αντιμετωπιστεί. Εάν είχατε ωριότερα αλλεργία στην πενικιλίνη ή στη σουλφοναμίδη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να το αναπτύξετε. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και να ζητήσετε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών).

### **Άλλα φάρμακα και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλίσκιρην (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες όπως η ρεπαγλινίδη ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με τροφή και ποτό**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εάν πιείτε οινοπνευματώδη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευτεί να σταματήσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας

συμβουλεύσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει νάτριο.** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Δοσολογία**

Η συνιστώμενη δόση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Τρόπος λήψης**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

### **Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.



Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης αυτής κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- τάση λιποθυμίας
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.**

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και τους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα

προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιρβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπή όραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευσης υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

**Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)**

- οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (τα σημεία περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, πυρετό, αδυναμία και σύγχυση).

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος), μείωση της όρασης ή οφθαλμικός πόνος λόγω υψηλής πίεσης (πιθανές ενδείξεις συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζιδης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε δισκίο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο του τρισθενούς σιδήρου (E172). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2776 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 56 ή 98 δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

### **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>  
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιρβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιρβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η αγγειοτασίνη II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας τη συστολή τους. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιρβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιρβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.**

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είστε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι ή τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας που επιμένουν**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς ή κάνατε μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή εάν εμφανίσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- εάν παρουσιάσατε αναπνευστικά ή πνευμονικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής ή υγρού στους πνεύμονες) μετά από πρόσληψη υδροχλωροθειαζίδης στο παρελθόν. Εάν εμφανίσετε σοβαρή δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργείο) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **μείωση της όρασης σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα

συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή αύξηση της πίεσης στον οφθαλμό (γλαύκωμα) και μπορεί να συμβούν εντός ωρών έως μίας εβδομάδας από τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης, αν δεν αντιμετωπιστεί. Εάν είχατε νωρίτερα αλλεργία στην πενικιλίνη ή στη σουλφοναμίδη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να το αναπτύξετε. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και να ζητήσετε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

### **Άλλα φάρμακα και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλίσκιρην (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες όπως η ρεπαγλινίδη ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με τροφή και ποτό**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εάν πιείτε οινοπνευματώδη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας



συμβουλεύσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει νάτριο.** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Δοσολογία**

Η συνιστώμενη δόση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένα ή δύο δισκία την ημέρα. Συνήθως το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Τρόπος λήψης**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

### **Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης αυτής κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- τάση λιποθυμίας
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.**

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και τους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα

προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπί ή οραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευσης υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)**

- οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (τα σημεία περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, πυρετό, αδυναμία και σύγχυση).

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος), μείωση της όρασης ή οφθαλμικός πόνος λόγω υψηλής πίεσης (πιθανές ενδείξεις συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζιδης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιρβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, κηρό καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2875 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

### **Παρασκευαστής**

Sanofi Winthrop Industrie

1 Rue de la vierge

Ambarès et Lagrave

33 565 Carbon Blanc Cedex

Γαλλία

Sanofi Winthrop Industrie

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37 100 Tours

Γαλλία

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

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιρβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιρβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η αγγειοτασίνη II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιρβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης**, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιρβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είστε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι ή τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας που επιμένουν**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνή

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς ή κάνατε μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλίσκιρηνή.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή εάν εμφανίσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- εάν παρουσιάσατε αναπνευστικά ή πνευμονικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής ή υγρού στους πνεύμονες) μετά από πρόσληψη υδροχλωροθειαζίδης στο παρελθόν. Εάν εμφανίσετε σοβαρή δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργείο) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **μείωση της όρασης σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα



συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή αύξηση της πίεσης στον οφθαλμό (γλαύκωμα) και μπορεί να συμβούν εντός ωρών έως μίας εβδομάδας από τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης, αν δεν αντιμετωπιστεί. Εάν είχατε ωρύτερα αλλεργία στην πενικιλίνη ή στη σουλφοναμίδη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να το αναπτύξετε. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και να ζητήσετε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

### **Άλλα φάρμακα και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλίσκιρην (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες όπως η ρεπαγλινίδη ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με τροφή και ποτό**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εάν πιείτε οινοπνευματώδη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας

συμβουλεύσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει νάτριο.** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Δοσολογία**

Η συνιστώμενη δόση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Τρόπος λήψης**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

### **Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης αυτής κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- τάση λιποθυμίας
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.**

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και τους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα

προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπί ή οραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευσης υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)**

- οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (τα σημεία περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, πυρετό, αδυναμία και σύγχυση).

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος), μείωση της όρασης ή οφθαλμικός πόνος λόγω υψηλής πίεσης (πιθανές ενδείξεις συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζιδης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιρβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, κηρό καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2876 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

### **Παρασκευαστής**

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

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

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

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
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 2778 0890  
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: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**  
**Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ποια είναι η χρήση του**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιρβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιρβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η αγγειοτασίνη II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας τη συστολή τους. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιρβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης**, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιρβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

**Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είστε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι ή τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας που επιμένουν**



- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνη

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** πριν πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς ή κάνατε μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλίσκιρηνη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή εάν εμφανίσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.
- εάν παρουσιάσατε αναπνευστικά ή πνευμονικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής ή υγρού στους πνεύμονες) μετά από πρόσληψη υδροχλωροθειαζίδης στο παρελθόν. Εάν εμφανίσετε σοβαρή δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργείο) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **μείωση της όρασης σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα

συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή αύξηση της πίεσης στον οφθαλμό (γλαύκωμα) και μπορεί να συμβούν εντός ωρών έως μίας εβδομάδας από τη λήψη του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης, αν δεν αντιμετωπιστεί. Εάν είχατε νωρίτερα αλλεργία στην πενικιλίνη ή στη σουλφοναμίδη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να το αναπτύξετε. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και να ζητήσετε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

### **Άλλα φάρμακα και Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλίσκιρην (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες όπως η ρεπαγλινίδη ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με τροφή και ποτό**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, εάν πιείτε οινοπνευματώδη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε το Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας συμβουλευθεί να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει νάτριο.** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Δοσολογία**

Η συνιστώμενη δόση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

### **Τρόπος λήψης**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

### **Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή,** σταματήστε να λαμβάνετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης αυτής κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- τάση λιποθυμίας
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα,** επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και τους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα

προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπί ήραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλο, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευσης υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)**

- οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (τα σημεία περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, πυρετό, αδυναμία και σύγχυση).

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος), μείωση της όρασης ή οφθαλμικός πόνος λόγω υψηλής πίεσης (πιθανές ενδείξεις συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζιδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζιδης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιρβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, ερυθρό, κίτρινο και μέλαν οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, άμυλο προζελατινοποιημένο, κηρό καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg είναι ροζ, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά εντυπωμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2788 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

### **Παρασκευαστής**

Sanofi Winthrop Industrie

1 Rue de la vierge

Ambarès et Lagrave

33 565 Carbon Blanc Cedex

Γαλλία

Sanofi Winthrop Industrie

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37 100 Tours

Γαλλία

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>  
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>