

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg / 12,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 26,65 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2775".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekviena veikliąja medžiaga (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama. Jei reikia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniais (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydimui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min./1,73 m²), Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas

Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimo pavojus. Nors gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodinimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių),

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika.

Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai

Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvastyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireiškimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Litis

Ličio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai

Hydrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hydrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitoki tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu,

praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidai, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau iširti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti X vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniaisiais preparatais vartojamo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniaisiais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno, arba AKF inhibitoriai

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamaiais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis

Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinių klirensą, todėl vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinasi, ličio preparatų kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme

Hydrochlorotiazido sukeltą kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hydrochlorotiazido sukeltą kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeltą hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai

Jei Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas.

Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas

Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didina repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hydrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hydrochlorotiazido sąveiką

Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeltos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeltą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinai). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinai). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeltą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfpirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeltą nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmeti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais,

kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą žindymo metu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatinkinazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jutimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Nedažni:	gelta
	Dažnis nežinomas:	hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija
3 lentelė. Vartojant tik hidrochlorotiazidą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas

<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)
---	-------------------	--

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies. Dažnai reikia nustatinti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai. ATC kodas – C09DA04

Veikimo mechanizmas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra angiotenzino II receptorių antagonistas irbesartano ir tiazidų grupės diuretikas hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia

(žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hydrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hydrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hydrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hydrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nesureguliuavo, pridėjus 12,5 mg hydrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nesureguliuoja, jį sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg dozės sukkelto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg ir 76 % irbesartano/hydrochlorotiazido 300 mg / 12,5 mg sukkelto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažina saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hydrochlorotiazido paros dozė tinkamai nesureguliuavo, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hydrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaičių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hydrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hydrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hydrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hydrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos irbesartano/hidrochlorotiazido poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaičių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo irbesartanu/hidrochlorotiazidu veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaičių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejuose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinį preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abejuose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaičių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams nepageidajamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas. ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidajamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidajami

reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, absoliutūs biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų – 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreive (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento *CYP2C9*. Izofermento *CYP3A4* įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau

nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta.

Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusiems 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

- inkstų funkcijos pokyčiai (pavyzdžiui, menkas karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo serume bei jukstaglomerulinio aparato hiperplazija ar hipertrofija, atsiradusi dėl tiesioginio irbesartano poveikio renino ir angiotenzino sistemai;
- menkas eritrocitų parametru (eritrocitų kiekio, hemoglobino, hematokrito) sumažėjimas;
- 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimų metu kai kurioms žiurkėms, vartojusiems 90 mg/kg kūno svorio irbesartano paros dozę, 90 mg/kg kūno svorio hidrochlorotiazido paros dozę arba 10/10 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido paros dozes, pakito skrandžio spalva, atsirado opų ir židininė skrandžio gleivinės nekrozė. Makakoms toks poveikis nepasireiškė;
- hidrochlorotiazido sukeltas kalio kiekio sumažėjimas kraujo serume, kurį iš dalies šalino kartu vartojamas irbesartanas.

Daugelis išvardytų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio (angiotenzino II sukeliama renino išsiskyrimo slopinimo blokados bei reniną gaminančių ląstelių stimuliavimo). Tokie pokyčiai būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Gauti rezultatai žmogui, vartojančiam gydymą irbesartano ir hidrochlorotiazido dozę, nereikšmingi.

Toksinį poveikį vaikingoms patelėms dariusios irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio dozės teratogeninio poveikio nesukėlė. Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas, kadangi atskirai vartojami irbesartanas ar hidrochlorotiazidas gyvūnų ir žmogaus vaisingumo netrikdo. Vis dėlto kitas angiotenzino II antagonistas darė įtaką gyvūnų vaisingumo parametrams. Toks pat poveikis pasireiškė ir mažesnę minėto kito angiotenzino II antagonistu dozę skiriant kartu su hidrochlorotiazidu.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartanas

Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminių ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg

kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydymą dozę, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingoms triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose buvo rasta dviprasmiškų genotoksinio ar kancerogeninio poveikio įrodymų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmelozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolai
Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/377/001-005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg / 12,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 65,8 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2776".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekviena veikliąja medžiaga (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama. Jei reikia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
 - Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
 - Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
 - Gydimui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
 - Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min./1,73 m²), Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas

Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimo pavojus. Nors gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodinimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių),

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrinei sistemai

Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvastyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujo serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireiškimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeltą hiponatremijos pasireiškimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Litis

Ličio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai

Hydrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hydrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitoki tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu,

praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidai, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau iširti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimą vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti X vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno, arba AKF inhibitoriai

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis

Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinių klirensą, todėl vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė.

Vadinasi, ličio preparatų kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme

Hydrochlorotiazido sukeltą kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hydrochlorotiazido sukeltą kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeltą hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai

Jei Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas.

Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas

Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didina repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hydrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hydrochlorotiazido sąveiką

Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeltos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeltą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinai). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinai). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeltą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfpirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeltą nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais,

kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą žindymo metu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatiniazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidujamos reakcijos.

Nepageidujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatiniazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė

<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	gelta hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik **irbesartaną**

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti: Dažnis nežinomas:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių) kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai

<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintos anglies. Dažnai reikia nustatinti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai. ATC kodas – C09DA04

Veikimo mechanizmas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra angiotenzino II receptorių antagonistas irbesartano ir tiazidų grupės diuretikas hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hydrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hydrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hydrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hydrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nesureguliuojo, pridėjus 12,5 mg hydrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nesureguliuoja, jį sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg dozės sukkelto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg ir 76 % irbesartano/hydrochlorotiazido 300 mg / 12,5 mg sukkelto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hydrochlorotiazido paros dozė tinkamai nesureguliuojo, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hydrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hydrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hydrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos irbesartano/hidrochlorotiazido poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaičių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo irbesartanu/hidrochlorotiazidu veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaičių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinių preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abiejose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaičių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinių preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinų pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama iširti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidajami reiškiniai ir sunkūs nepageidajami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų – 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvu žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreive (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra

irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento *CYP2C9*. Izofermento *CYP3A4* įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ¹⁴C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta.

Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

- inkstų funkcijos pokyčiai (pavyzdžiui, menkas karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo serume bei jukstaglomerulinio aparato hiperplazija ar hipertrofija, atsiradusi dėl tiesioginio irbesartano poveikio renino ir angiotenzino sistemai;
- menkas eritrocitų parametru (eritrocitų kiekio, hemoglobino, hematokrito) sumažėjimas;
- 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimų metu kai kurioms žiurkėms, vartojusioms 90 mg/kg kūno svorio irbesartano paros dozę, 90 mg/kg kūno svorio hidrochlorotiazido paros dozę arba 10/10 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido paros dozes, pakito skrandžio spalva, atsirado opų ir židininė skrandžio gleivinės nekrozė. Makakoms toks poveikis nepasireiškė;
- hidrochlorotiazido sukeltas kalio kiekio sumažėjimas kraujo serume, kurį iš dalies šalino kartu vartojamas irbesartanas.

Daugelis išvardytų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio (angiotenzino II sukeliama renino išsiskyrimo slopinimo blokados bei reniną gaminančių ląstelių stimuliavimo). Tokie pokyčiai būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Gauti rezultatai žmogui, vartojančiam gydymą irbesartano ir hidrochlorotiazido dozę, nereikšmingi.

Toksinį poveikį vaikingoms patelėms dariusios irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio dozės teratogeninio poveikio nesukėlė. Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas, kadangi atskirai vartojami irbesartanas ar hidrochlorotiazidas gyvūnų ir žmogaus vaisingumo netrikdo. Vis dėlto kitas angiotenzino II antagonistas darė įtaką gyvūnų vaisingumo parametrams. Toks pat poveikis pasireiškė ir mažesnę minėto kito angiotenzino II antagonistu dozę skiriant kartu su hidrochlorotiazidu.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartanas

Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminį ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydymą doze, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingoms triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose buvo rasta dviprasmiškų genotoksinio ar kancerogeninio poveikio įrodymų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolai
Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/377/006-010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 38,5 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos plėvele dengta tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2875".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekviena veikliąja medžiaga (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama. Jei reikia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems geriau tinka Henlės kilpoje veikiančys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniais (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydimui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min./1,73 m²), Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas

Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimo pavojus. Nors gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodinimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių),

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai

Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvastyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujo serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireiškimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Litis

Ličio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai

Hydrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hydrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitoki tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu,

praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidai, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau iširti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimą vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti X vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai. Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniaisiais preparatais vartojamo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniaisiais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradedant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno, arba AKF inhibitoriai

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamaiais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis

Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinasi, ličio preparatų kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme

Hydrochlorotiazido sukeltą kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hydrochlorotiazido sukeltą kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeltą hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai

Jei Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas.

Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas

Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didina repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hydrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hydrochlorotiazido sąveiką

Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeltos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeltą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinas). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinas). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeltą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfpirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeltą nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais,

kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą žindymo metu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatinkinazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpinimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	šonarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė

<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	gelta hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik **irbesartaną**

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarojo kampo glaukoma, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti: Dažnis nežinomas:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių) kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai

<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai. ATC kodas – C09DA04

Veikimo mechanizmas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra angiotenzino II receptorių antagonistas irbesartano ir tiazidų grupės diuretikas hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hydrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hydrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hydrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hydrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nesureguliuojo, pridėjus 12,5 mg hydrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nesureguliuoja, jį sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg dozės sukulto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg ir 76 % irbesartano/hydrochlorotiazido 300 mg / 12,5 mg sukulto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hydrochlorotiazido paros dozė tinkamai nesureguliuojo, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hydrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hydrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hydrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos irbesartano/hidrochlorotiazido poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaičių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo irbesartanu/hidrochlorotiazidu veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaičių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejuose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinių preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abiejose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaičių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinių preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinų pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama iširti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidajami reiškiniai ir sunkūs nepageidajami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvu žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreive (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra

irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ¹⁴C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta.

Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

- inkstų funkcijos pokyčiai (pavyzdžiui, menkas karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo serume bei jukstaglomerulinio aparato hiperplazija ar hipertrofija, atsiradusi dėl tiesioginio irbesartano poveikio renino ir angiotenzino sistemai;
- menkas eritrocitų parametru (eritrocitų kiekio, hemoglobino, hematokrito) sumažėjimas;
- 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimų metu kai kurioms žiurkėms, vartojusioms 90 mg/kg kūno svorio irbesartano paros dozę, 90 mg/kg kūno svorio hidrochlorotiazido paros dozę arba 10/10 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido paros dozes, pakito skrandžio spalva, atsirado opų ir židininė skrandžio gleivinės nekrozė. Makakoms toks poveikis nepasireiškė;
- hidrochlorotiazido sukeltas kalio kiekio sumažėjimas kraujo serume, kurį iš dalies šalino kartu vartojamas irbesartanas.

Daugelis išvardytų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio (angiotenzino II sukeliama renino išsiskyrimo slopinimo blokados bei reniną gaminančių ląstelių stimuliavimo). Tokie pokyčiai būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Gauti rezultatai žmogui, vartojančiam gydymą irbesartano ir hidrochlorotiazido dozę, nereikšmingi.

Toksinį poveikį vaikingoms patelėms dariusios irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio dozės teratogeninio poveikio nesukėlė. Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas, kadangi atskirai vartojami irbesartanas ar hidrochlorotiazidas gyvūnų ir žmogaus vaisingumo netrikdo. Vis dėlto kitas angiotenzino II antagonistas darė įtaką gyvūnų vaisingumo parametrams. Toks pat poveikis pasireiškė ir mažesnę minėto kito angiotenzino II antagonistu dozę skiriant kartu su hidrochlorotiazidu.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartanas

Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminį ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydymą doze, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingoms triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose buvo rasta dviprasmiškų genotoksinio ar kancerogeninio poveikio įrodymų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozė
Silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė
Titano dioksidas
Makrogolis 3000
Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai
Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 89,5 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos plėvele dengta tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2876".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekviena veikliąja medžiaga (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama. Jei reikia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniais (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydimui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min./1,73 m²), Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas

Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimo pavojus. Nors gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodinimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių),

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrinei sistemai

Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvastyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujo serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireiškimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Litis

Ličio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai

Hydrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hydrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu,

praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidai, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau iširti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti X vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno, arba AKF inhibitoriai

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis

Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinasi, ličio preparatų kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme

Hydrochlorotiazido sukeltą kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hydrochlorotiazido sukeltą kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeltą hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicillino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai

Jei Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas.

Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas

Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didina repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hydrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hydrochlorotiazido sąveiką

Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeltos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeltą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinai). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinai). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeltą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfpirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeltą nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais,

kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą žindymo metu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatiniazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidujamos reakcijos.

Nepageidujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatiniazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė

<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	gelta hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik **irbesartaną**

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarojo kampo glaukoma, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti: Dažnis nežinomas:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių) kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai

<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai. ATC kodas – C09DA04

Veikimo mechanizmas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra angiotenzino II receptorių antagonistas irbesartano ir tiazidų grupės diuretikas hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hydrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hydrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hydrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hydrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hydrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, ją sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg dozės sukkelto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg ir 76 % irbesartano/hydrochlorotiazido 300 mg / 12,5 mg sukkelto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hydrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliavo, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hydrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hydrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hydrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos irbesartano/hidrochlorotiazido poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaičių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo irbesartanu/hidrochlorotiazidu veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaičių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejuose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinių preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abiejuose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaičių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinių preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinų pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama iširti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidajami reiškiniai ir sunkūs nepageidajami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustatant koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvu žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreive (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra

irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ¹⁴C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta.

Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

- inkstų funkcijos pokyčiai (pavyzdžiui, menkas karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo serume bei jukstaglomerulinio aparato hiperplazija ar hipertrofija, atsiradusi dėl tiesioginio irbesartano poveikio renino ir angiotenzino sistemai;
- menkas eritrocitų parametru (eritrocitų kiekio, hemoglobino, hematokrito) sumažėjimas;
- 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimų metu kai kurioms žiurkėms, vartojusioms 90 mg/kg kūno svorio irbesartano paros dozę, 90 mg/kg kūno svorio hidrochlorotiazido paros dozę arba 10/10 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido paros dozes, pakito skrandžio spalva, atsirado opų ir židininė skrandžio gleivinės nekrozė. Makakoms toks poveikis nepasireiškė;
- hidrochlorotiazido sukeltas kalio kiekio sumažėjimas kraujo serume, kurį iš dalies šalino kartu vartojamas irbesartanas.

Daugelis išvardytų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio (angiotenzino II sukeliama renino išsiskyrimo slopinimo blokados bei reniną gaminančių ląstelių stimuliavimo). Tokie pokyčiai būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Gauti rezultatai žmogui, vartojančiam gydymą irbesartano ir hidrochlorotiazido dozę, nereikšmingi.

Toksinį poveikį vaikingoms patelėms dariusios irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio dozės teratogeninio poveikio nesukėlė. Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas, kadangi atskirai vartojami irbesartanas ar hidrochlorotiazidas gyvūnų ir žmogaus vaisingumo netrikdo. Vis dėlto kitas angiotenzino II antagonistas darė įtaką gyvūnų vaisingumo parametrams. Toks pat poveikis pasireiškė ir mažesnę minėto kito angiotenzino II antagonistu dozę skiriant kartu su hidrochlorotiazidu.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartanas

Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminį ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydomąją dozę, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingoms triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose buvo rasta dviprasmiškų genotoksinio ar kancerogeninio poveikio įrodymų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozė
Silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė
Titano dioksidas
Makrogolis 3000
Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai
Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 25 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 53,3 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rožinės spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos plėvele dengta tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2788".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekviena veikliąja medžiaga (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama. Jei reikia, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems geriau tinka Henlės kilpoje veikiančys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydimui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min./1,73 m²), Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas

Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija

Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimo pavojus. Nors gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodinimas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių),

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai

Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvastyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireiškimą pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama

nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Litis

Ličio kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai

Hidrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hidrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma

Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidai, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus

vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar savaitių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusį alergiją sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau ištirti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti X vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradėdant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno, arba AKF inhibitoriai

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis

Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinių klirensą, todėl vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinasi, ličio preparatų kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme

Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliančios hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicillino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai

Jei Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas.

Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas

Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didina repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką

Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeltos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeltą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinai). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinas). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeltą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfpirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeltą nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimį (sukelti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą žindymo metu, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatinkinazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retos ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpinimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	Nedažni:	gelta
	Dažnis nežinomas:	hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis

Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija
3 lentelė. Vartojant tik hidrochlorotiazidą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarojo kampo glaukoma, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas

<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)
---	-------------------	--

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies. Dažnai reikia nustatinti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai. ATC kodas – C09DA04

Veikimo mechanizmas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra angiotenzino II receptorių antagonistas irbesartano ir tiazidų grupės diuretikas hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia

(žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hydrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hydrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hydrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hydrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hydrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, jį sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hydrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg dozės sukkelto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % irbesartano/hydrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg ir 76 % irbesartano/hydrochlorotiazido 300 mg / 12,5 mg sukkelto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažina saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hydrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliavo, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hydrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaičių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hydrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hydrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hydrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hydrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos irbesartano/hidrochlorotiazido poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo irbesartanu/hidrochlorotiazidu veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaitių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejuose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinį preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abejuose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaitių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami

reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, absoliutūs biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreive (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau

nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitęs irbesartano pavaldus. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitęs preparato pavaldus per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta.

Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusiems 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

- inkstų funkcijos pokyčiai (pavyzdžiui, menkas karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo serume bei jukstaglomerulinio aparato hiperplazija ar hipertrofija, atsiradusi dėl tiesioginio irbesartano poveikio renino ir angiotenzino sistemai;
- menkas eritrocitų parametru (eritrocitų kiekio, hemoglobino, hematokrito) sumažėjimas;
- 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimų metu kai kurioms žiurkėms, vartojusiems 90 mg/kg kūno svorio irbesartano paros dozę, 90 mg/kg kūno svorio hidrochlorotiazido paros dozę arba 10/10 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido paros dozes, pakito skrandžio spalva, atsirado opų ir židininė skrandžio gleivinės nekrozė. Makakoms toks poveikis nepasireiškė;
- hidrochlorotiazido sukeltas kalio kiekio sumažėjimas kraujo serume, kurį iš dalies šalino kartu vartojamas irbesartanas.

Daugelis išvardytų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio (angiotenzino II sukeliama renino išsiskyrimo slopinimo blokados bei reniną gaminančių ląstelių stimuliavimo). Tokie pokyčiai būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Gauti rezultatai žmogui, vartojančiam gydymą irbesartano ir hidrochlorotiazido dozę, nereikšmingi.

Toksinį poveikį vaikingoms patelėms dariusios irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio dozės teratogeninio poveikio nesukėlė. Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas, kadangi atskirai vartojami irbesartanas ar hidrochlorotiazidas gyvūnų ir žmogaus vaisingumo netrikdo. Vis dėlto kitas angiotenzino II antagonistas darė įtaką gyvūnų vaisingumo parametrams. Toks pat poveikis pasireiškė ir mažesnę minėto kito angiotenzino II antagonistu dozę skiriant kartu su hidrochlorotiazidu.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartanas

Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminių ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg

kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydomąją dozę, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingoms triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose buvo rasta dviprasmiškų genotoksinio ar kancerogeninio poveikio įrodymų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Pregelifikuotas krakmolas
Silicio dioksidas
Magnio stearatas
Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė
Titano dioksidas
Makrogolis 3350
Raudonasis ir juodasis geležies oksidai
Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

▪ Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

▪ Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
56 tabletės
56 x 1 tabletės
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva k.s.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
56 tabletės
56 x 1 tabletės
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva k.s.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56 x 1 tabletės
84 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva k.s.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56 x 1 tabletės
84 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva k.s.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56 x 1 tabletės
84 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Zentiva k.s.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg / 12,5 mg tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusio hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys** arba gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kieki kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hydrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių: Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“ ir „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimirano bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevertoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas ankstyvuojanti nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paros dozė yra 1 arba 2 tabletės. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinų Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinų Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patekimo į rinką

Po to, kai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinų. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurią kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydymas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys); susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždarąjo kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, koloidinis silicio hidratuotas dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolas, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172). Žr. 2 skyrių „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės.“

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2775”.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg / 12,5 mg tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusio hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas ar per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hydrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimiramo bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paros dozė yra 1 tabletė. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinų Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinų Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patekimo į rinką

Po to, kai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinų. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią gelta (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydymas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sancaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys); susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio

(galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždarojo kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, koloidinis silicio hidratuotas dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172). Žr. 2 skyrių „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės.“

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu „2776“.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusio hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hydrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimiramo bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas ankstyvuojanti nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paros dozė yra 1 arba 2 tabletės. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnęję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patekimo į rinką

Po to, kai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią gelta (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydymas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sancaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys); susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio

(galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždarojo kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės.“

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2875”.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 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

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- jeigu **Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusio hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kieki kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hydrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimiramo bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paros dozė yra 1 tabletė. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patekimo į rinką

Po to, kai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią gelta (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydymas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sancaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys); susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio

(galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždarojo kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės.“

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2876”.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 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

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir kam jis vartojamas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- jeigu **Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusio hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hydrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimiramo bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra nerekomenduojamas ankstyvuojanti nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nuspręsdami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paros dozė yra 1 tabletė. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpulyš,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva patekimo į rinką

Po to, kai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią gelta (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurią kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydymas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys); susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio

(galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždarojo kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3350, raudonasis, geltonasis ir juodasis geležies oksidai, pregelifikuotas krakmolos, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sudėtyje yra laktozės.“

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2788”.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.