

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 26,65 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2775 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cīlpa diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Nav pieejami dati.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipotensija - Pacienti intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana retos gadījumos izraisa simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījuši intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva terapijas sākšanas.

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija

Smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem,

kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu

Tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār.

Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letargija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls

aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozi. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagniēmiju.

Litijs

Nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopinga tests

Hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi

Pacientiem, kam asinšvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamās tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma

Sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlortiazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt palielošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas

nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējama nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacienti, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

Zarnu angioedēma: ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp irbesartānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc irbesartāna lietošana un jāsaņem atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Palīgvielas

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietoti kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litiji

Lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni

Hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrijs sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāļiem aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrijs sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā

Lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

Ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sasmākt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds

Irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību

Klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību

Lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns): var būt jāpielāgo pretdiabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

Kortikosteroīdi, AKTH: var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

Sirds glikozīdi: tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagniēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns): asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurārīns): hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

Zāles pret podagru: var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas biežumu pret alopurinolu.

Kalcija sāļi: tiazīdu grupas diurētikas var palielināt kalcija līmeni serumā, mazinot tā izdalīšanos. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

Karbamazepīns: vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

Citas mijiedarbības: tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antihipertensīvie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
--

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīds

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Barošana ar krūti

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

Tā kā informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārārstējamā drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos		
<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām

Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva iespējamās arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no

aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot irbesartānu monoterapijā.		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Reti:	zarnu angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

3. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot hidrohlortiazīdu monoterapijā.		
<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti: Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsķu)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestātiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidruma aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II receptoru blokatori (ARB) un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09DA04.

Darbības mehānisms

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļuzsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši

palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos urīnā un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacienti, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (SBP), gan diastoliskajam asinsspiedienam (DBP) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mm Hg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā izraisīja vidēju, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistēmiskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg un irbesartāna/hidrohlortiazīda 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohlortiazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohlortiazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, atsitiena fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohlortiazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz sasilstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulāras sasilstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret irbesartānu/hidrohlortiazīdu neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotenzīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Irbesartāna/ hidrohlortiazīda kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija ≥ 65 gadus veci un tikai 2% bija ≥ 75 gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī < 90 mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos < 90 mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ($p = 0,005$). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ($p < 0,0001$).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un

interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izkļiedes tilpums ir 53-93 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izkļiedes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms *CYP2C9*; izoenzīmam *CYP3A4* ir niecīga nozīme.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ¹⁴C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgos pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātītes organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējam, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja dažas toksicitātes pazīmes vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot lielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blodiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 tableti; PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/377/001-005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī

Pēdējā pārreģistrācija: 2012.gada 27.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 65,8 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2776 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cīļpas diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Nav pieejami dati.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipotensija - Pacienti intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana retos gadījumos izraisa simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva terapijas sākšanas.

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija

Smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem,

kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu

Tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pret diabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pret diabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār.

Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letargija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls

aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagniēmiju.

Litijs

Nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopinga tests

Hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamās tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētiskām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstējamu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslēnes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma

Sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslēnes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlortiazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt palielošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas

nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējama nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacienti, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

Zarnu angioedēma: ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp irbesartānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc irbesartāna lietošana un jāsaņem atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Palīgvielas

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietoti kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litijs

Lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni

Hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā

Lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

Ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds

Irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību

Klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību

Lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns): var būt jāpielāgo pretdiabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

Kortikosteroīdi, AKTH: var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

Sirds glikozīdi: tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns): asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurārīns): hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

Zāles pret podagru: var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas biežumu pret alopurinolu.

Kalcija sāļi: tiazīdu grupas diurētiskas var palielināt kalcija līmeni serumā, mazinot tā izdalīšanos. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

Karbamazepīns: vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

Citas mijiedarbības: tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīds

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Barošana ar krūti

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

Tā kā informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārārstējamību drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži

novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos		
<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām

Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot irbesartānu monoterapijā.		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija

<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Reti:	zarnu angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

3. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti: Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsķu)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidruma aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II receptoru blokatori (ARB) un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09DA04.

Darbības mehānisms

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļuzsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos urīnā un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā

ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (SBP), gan diastoliskajam asinsspiedienam (DBP) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mm Hg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā izraisīja vidēju, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistēmiskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg un irbesartāna/hidrohlortiazīda 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohlortiazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohlortiazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, atsitiena fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohlortiazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz sasilstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret irbesartānu/hidrohlortiazīdu neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotenzīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu

150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija ≥ 65 gadus veci un tikai 2% bija ≥ 75 gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī < 90 mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos < 90 mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ($p = 0,005$). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ($p < 0,0001$).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta

populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR* – *odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu ($\sim 25\,000$ mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas ($\sim 100\,000$ mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, necīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izklijes tilpums ir 53-93 litri.

Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķietamais izklijes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika.

Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā ($< 20\%$). Pētījumā neredzēja augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms *CYP2C9*; izoenzīmam *CYP3A4* ir niecīga nozīme.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā

izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiņiem līdz 6 mēnešus ilgos pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiņiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiņiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātītes organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā makaka sugas pērtiņiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un

makaka sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja dažas toksicitātes pazīmes vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot lielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezīmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 tableti; PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/377/006-010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī

Pēdējā pārreģistrācija: 2012.gada 27.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 38,5 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2875 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cīlpaš diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Nav pieejami dati.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipotensija - Pacienti intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva terapijas sākšanas.

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija

Smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem,

kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu

Tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār.

Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letargija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls

aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagniēmiju.

Litijs

Nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopinga tests

Hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamās tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma

Sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlortiazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt palielošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas

nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējama nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacienti, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

Zarnu angioedēma: ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp irbesartānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc irbesartāna lietošana un jāsaņem atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Palīgvielas

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietoti kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts.

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litijs

Lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni

Hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā

Lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

Ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds

Irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību

Klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību

Lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns): var būt jāpielāgo pretdiabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

Kortikosteroīdi, AKTH: var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

Sirds glikozīdi: tiazīdu izraisīta hipokalēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns): asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurārīns): hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

Zāles pret podagru: var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas biežumu pret alopurinolu.

Kalcija sāļi: tiazīdu grupas diurētiskas var palielināt kalcija līmeni serumā, mazinot tā izdalīšanos. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

Karbamazepīns: vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

Citas mijiedarbības: tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru antagonisti (AIIRA)

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
--

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīds

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Barošana ar krūti

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

Tā kā informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārārstējamību drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži

novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos		
<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs (BUN), kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrijs līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām

Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva iespējamās arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot irbesartānu monoterapijā.		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija

<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Reti:	zarnu angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

3. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitose, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti: Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsķu)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidruma aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II receptoru blokatori (ARB) un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09DA04.

Darbības mehānisms

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļuzsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos urīnā un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (SBP), gan diastoliskajam asinsspiedienam (DBP) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mmHg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā izraisīja vidēju, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistēmiskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg un irbesartāna/hidrohlortiazīda 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohlortiazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohlortiazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, atsitiena fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohlortiazīdu.

Nav pēfīta irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz saslimstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret irbesartānu/hidrohlortiazīdu neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotenzīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija ≥ 65 gadus veci un tikai 2% bija ≥ 75 gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī < 90 mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos < 90 mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ($p = 0,005$). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ($p < 0,0001$).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem.

Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR* – *odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaitīti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu ($\sim 25\,000$ mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas ($\sim 100\,000$ mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izklijes tilpums ir 53-93 litri.

Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izklijes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika.

Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā ($< 20\%$). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pārvājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgos pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātītes organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju.

Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja dažas toksicitātes pazīmes vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot lielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezīmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blodiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze
Silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Titāna dioksīds
Makrogols 3000
Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 30 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 84 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 90 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 x 1 tableti PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī
Pēdējā pārreģistrācija: 2012.gada 27.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 89,5 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2876 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cīlās diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Nav pieejami dati.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipotensija - Pacienti intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva terapijas sākšanas.

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija

Smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem,

kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu

Tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pret diabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pret diabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār.

Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozī). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letargija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri

kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagniēmiju.

Litijs

Nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopīnga tests

Hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopīnga testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamas tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums. Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt sauli vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstējamu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslēnes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma

Sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslēnes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlortiazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt palielošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas

nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējama nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacienti, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

Zarnu angioedēma: ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp irbesartānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc irbesartāna lietošana un jāsaņem atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Palīgvielas

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietoti kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts.

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litijs

Lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ Irbesartan

Hydrochlorothiazide Zentiva varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni

Hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā

Lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

Ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds

Irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību

Klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību

Lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns): var būt jāpielāgo pretdiabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

Kortikosteroīdi, AKTH: var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

Sirds glikozīdi: tiazīdu izraisīta hipokalēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns): asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurārīns): hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

Zāles pret podagru: var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas biežumu pret alopurinolu.

Kalcija sāļi: tiazīdu grupas diurētiskas var palielināt kalcija līmeni serumā, mazinot tā izdalīšanos. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

Karbamazepīns: vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

Citas mijiedarbības: tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
--

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīds

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Barošana ar krūti

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

Tā kā informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārārstējamību drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži

novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos		
<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs (BUN), kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrijs līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urīnēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām

Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva iespējamās arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot irbesartānu monoterapijā.		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija

<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Reti:	zarnu angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

3. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitose, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti: Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsiku)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidruma aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II receptoru blokatori (ARB) un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09DA04.

Darbības mehānisms

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļuzsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos urīnā un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (SBP), gan diastoliskajam asinsspiedienam (DBP) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mmHg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā izraisīja vidēju, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistēmiskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg un irbesartāna/hidrohlortiazīda 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohlortiazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohlortiazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, atsitiena fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohlortiazīdu.

Nav pēfīta irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz saslimstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret irbesartānu/hidrohlortiazīdu neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotenzīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija ≥ 65 gadus veci un tikai 2% bija ≥ 75 gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī < 90 mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos < 90 mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ($p = 0,005$). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ($p < 0,0001$).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem.

Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR* – *odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaitīti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu ($\sim 25\,000$ mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas ($\sim 100\,000$ mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izkļiedes tilpums ir 53-93 litri.

Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izkļiedes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika.

Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klirensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgos pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātītes organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām

≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja dažas toksicitātes pazīmes vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot lielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezīmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blodiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Hipromeloze
Silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Titāna dioksīds
Makrogols 3000
Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 30 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 84 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 90 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 x 1 tableti PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī
Pēdējā pārreģistrācija: 2012.gada 27.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartanum) un 25 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 53,3 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2788 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cīlpa diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Nav pieejami dati.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipotensija - Pacienti intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva terapijas sākšanas.

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija

Smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem,

kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pacientiem aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu

Tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār.

Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozī). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letargija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls

aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagniēmiju.

Litijs

Nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopinga tests

Hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijās stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamās tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslēnes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma

Sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslēnes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlortiazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt palielošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas

nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējama nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacienti, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

Zarnu angioedēma: ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp irbesartānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc irbesartāna lietošana un jāsaņem atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Palīgvielas

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietoti kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts.

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litijs

Lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz

šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni

Hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā

Lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

Ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds

Irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību

Klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību

Lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns): var būt jāpielāgo pretdiabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

Kortikosteroīdi, AKTH: var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

Sirds glikozīdi: tiazīdu izraisīta hipokalēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns): asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurārīns): hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

Zāles pret podagru: var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakcijas biežumu pret alopurinolu.

Kalcija sāļi: tiazīdu grupas diurētikas var palielināt kalcija līmeni serumā, mazinot tā izdalīšanos. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

Karbamazepīns: vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

Citas mijiedarbības: tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru antagonisti (AIIRA)

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīds

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Barošana ar krūti

Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)

Tā kā informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārārstējamību drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz farmakodinamikajām īpašībām, maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%),

slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānos ziņojumos		
<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs (BUN), kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām

Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva iespējamās arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot irbesartānu monoterapijā.		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Reti:	zarnu angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

3. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot hidrohlortiazīdu monoterapijā.		
<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti: Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsku)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidruma aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II receptoru blokatori (ARB) un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09DA04.

Darbības mehānisms

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļuzsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos urīnā un kālija koncentrācijas

mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldostērona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacienti, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (SBP), gan diastoliskajam asinsspiedienam (DBP) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mmHg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā izraisīja vidēju, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistēmiskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā irbesartāna/hidrohlortiazīda 150 mg/12,5 mg un irbesartāna/hidrohlortiazīda 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohlortiazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohlortiazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, atsitiena fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohlortiazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz sasilstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret irbesartānu/hidrohlortiazīdu neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotenzīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā

pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija ≥ 65 gadus veci un tikai 2% bija ≥ 75 gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī < 90 mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos < 90 mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ($p = 0,005$). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ($p < 0,0001$).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR* – *odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu ($\sim 25\,000$ mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas ($\sim 100\,000$ mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izkļiedes tilpums ir 53-93 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izkļiedes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā ($< 20\%$). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī

daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacienti ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiņiem līdz 6 mēnešus ilgos pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiņiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiņiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātes organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg

dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja dažas toksicitātes pazīmes vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot lielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezīmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Preželatinizēta ciete
Silīcija dioksīds
Magnija stearāts
Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

Tabletes apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Titāna dioksīds
Makrogols 3350
Dzelzs oksīdi, sarkanais un melnais

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 30 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 84 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 90 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 tableti PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/377/023-028

EU/1/06/377/033-034

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī

Pēdējā pārreģistrācija: 2012.gada 27.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

▪ Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
56 tabletes
56 x 1 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva k.s.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14-28-56-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

56 x 1 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
56 tabletes
56 x 1 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva k.s.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14-28-56-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

56 x 1 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Čehija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/377/011 - 14 tabletes

EU/1/06/377/012 - 28 tabletes

EU/1/06/377/029 - 30 tabletes

EU/1/06/377/013 - 56 tabletes

EU/1/06/377/014 - 56 x 1 tabletes

EU/1/06/377/015 - 84 tabletes

EU/1/06/377/030 - 90 tabletes

EU/1/06/377/016 - 98 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva k.s.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14-28-56-84-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Čehija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/377/017 - 14 tabletes

EU/1/06/377/018 - 28 tabletes

EU/1/06/377/031 - 30 tabletes

EU/1/06/377/019 - 56 tabletes

EU/1/06/377/020 - 56 x 1 tabletes

EU/1/06/377/021 - 84 tabletes

EU/1/06/377/032 - 90 tabletes

EU/1/06/377/022 - 98 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva k.s.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14-28-56-84-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna un 25 mg hidrohlortiazīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Čehija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/377/023 - 14 tabletes

EU/1/06/377/024 - 28 tabletes

EU/1/06/377/033 - 30 tabletes

EU/1/06/377/025 - 56 tabletes

EU/1/06/377/026 - 56 x 1 tabletes

EU/1/06/377/027 - 84 tabletes

EU/1/06/377/034 - 90 tabletes

EU/1/06/377/028 - 98 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva k.s.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14-28-56-84-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir **smagi aknu vai nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;

- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimība**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā paaugstinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**;
- ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā Jums **ir redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Bērni un pusaudži

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēram, repaglinīdu vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus, zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar uzturu un dzērienu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva ir viena vai divas tabletes dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6-8 nedēļas pēc ārstēšanās sākšanas.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

reti: var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem

ļoti reti: var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas

Pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums,

galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis); redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās pazīmes, kas var liecināt par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums), vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172). Skatīt 2. punktu "Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi".

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ārējais izskats un iepakojums

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2775 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
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 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti.

Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu.

Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu.

Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir **smagi aknu vai nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;
- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimība**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietūkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā paaugstinās asinsspiediens); ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**;
- ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā Jums **ir redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Bērni un pusaudži

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pret diabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēra, repaglinīdu vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus, zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar uzturu un dzērienu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot

bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6-8 nedēļas pēc ārstēšanās sākšanas.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

reti: var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem

ļoti reti: var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas

Pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu

dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis); redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās pazīmes, kas var liecināt par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums), vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroscarmelozes nātrijs, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidāls hidratēts silīcijs dioksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172). Skatīt 2. punktu "Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi".

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ārējais izskats un iepakojums

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2776 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Iepakojiema saturs un cita informācija

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir **smagi aknu vai nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;

- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimības**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**;
- ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā Jums **ir redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Bērni un pusaudži

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēram, repaglinīdu vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar uzturu un dzērienu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva ir viena vai divas tabletes dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

reti: var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem

ļoti reti: var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas

Pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums,

galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un skalpa; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis); redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās pazīmes, kas var liecināt par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums), vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais. Skatīt 2. punktu “Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi”.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltensārts, abpusēji izliktas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2875 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63,09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spānija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti**Norge**

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir **smagi aknu vai nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;

- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimības**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**;
- ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā Jums **ir redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Bērni un pusaudži

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēram, repaglinīdu vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar uzturu un dzērienu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

reti: var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem

ļoti reti: var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļlis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas

Pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums,

galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un skalpa; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis); redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās pazīmes, kas var liecināt par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums), vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais. Skatīt 2. punktu "Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi".

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltensārts, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2876 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric, km. 63,09)
Riells i Viabrea, 17404 Girona
Spānija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti**Norge**

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva
6. Iepakojiēuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādēji pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. Kas Jums jāzina pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir **smagi aknu vai nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas konsultējiēties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;

- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimības**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**;
- ja Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas laikā Jums **ir redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Ja pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Bērni un pusaudži

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēram, repaglinīdu vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva kopā ar uzturu un dzērienu

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

reti: var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem

ļoti reti: var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas

Pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums,

galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis); redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās pazīmes, kas var liecināt par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums), vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3350, dzelzs oksīdi, sarkanais, dzeltenais un melnais, preželatinizēta ciete. Skatīt 2. punktu "Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva satur laktozi".

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir rozā, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2788 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.