

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*Irbesartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество:

Всяка таблетка съдържа 26,65 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетки с прасковен цвят, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирани сърце от едната страна и числото 2775 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема веднъж дневно, с или без храна. Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане: поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс

< 30 ml/min). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: не се налага промяна на дозата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрични пациенти: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемия
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Стеноза на бъбречната артерия. Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки, че това не е документирано при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациентите с диабет, може да е необходима промяна на дозата на инсулина или пероралните хипогликемични средства. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв. При някои пациенти приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперуризмия или подагра.

Нарушение в баланса на електролитите: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодически проследяване на серумните електролити, през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане. Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременното лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на поддържащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калций. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащите заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан би могъл да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостига на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на едновременно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Литий: комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазида, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна

недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Като при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес е съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с AIIAs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан с или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обема на течности не е първо коригиран (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречния клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Ето защо, комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на

нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодически проследяване на серумния калий при приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с лекарствени продукти повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, например, ритонавир върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиолови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли;

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцираната от дигиталиса сърдечна аритмия (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефекта на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефекта на недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазида;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенацид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), то е необходимо проследяване на нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повиши риска от нежеланите ефекти, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с AIIIRAs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай, че AIIIRAs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Тиазидите преминават плацентарната бариера и присъстват в кръвта на пъпната връв. Те може да причинят понижаване на перфузията на плацентата, нарушение на електролитите в плода и вероятно други реакции, наблюдавани при възрастните. Съобщени са случаи на неонатална тромбоцитопения, или фетална или неонатална жълтеница при лечение на майката с тиазиди. Тъй като Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по време на кърмене, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация:

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо контролирани проучвания, при които 898 пациента с хипертония са приемали различни дози (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg ирбесартан/хидрохлоротиазид).

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо контролирани проучвания и спонтанни съобщения*

<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на слухото и лабиринта:</i>	Неизвестни:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Съединително-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия

<i>костите:</i>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	горещи вълни
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото
* Честотата на нежеланите реакции определена чрез спонтанните съобщения е описана като „с неизвестна честота”		

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на **ирбесартан**

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
--	----------	--------------

Таблица 3: Нежелани реакции (независимо от връзката с лекарствения продукт), съобщени при самостоятелното прилагане на **хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалоаденит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза,

		некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинация
ATC код: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента

притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT_1) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT_1 рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT_1) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчаните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на натрий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременно прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа, максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижение на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mm Hg (24 часа след прием). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното и диастолното налягане до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (от 22 пациента) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желан контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижение на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) с 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижение от 15,8/10,0 mm Hg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. При 24-часово наблюдение върху ефекта на препарата не е било отчетено твърде голямо понижение на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижение на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систоличното/диастоличното налягане от 11,1/7,2 mm Hg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани целенасочени клинични проучвания с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.

Ефикасността и безопасността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано 8-седмично изследване. Общо 697 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица към ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или към ирбесартан 300 mg, съответно.

58% от пациентите в изследването са били от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е била 52,5 години, 13% са били на възраст $\geq$ 65 години и едва 2% са били на възраст $\geq$ 75. Дванадесет процента (12%) от пациентите са били диабетици, 34% са били с хиперлипидемия и най-честото сърдечно-съдово състояние е била стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това изследване е била да се съпостави съотношението на пациенти, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите лекувани с комбинацията са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$). Средната стойност на кръвното налягане била приблизително 172/113 mmHg при всяка от лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съотв. 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Съобщенията за вида и честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с комбинацията са били подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изаявата на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS абсолютната перорална бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни елементи е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 - 93 л/т. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14 л/kg.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационният полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, крайният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в напреднала възраст. Средното време на полуелиминиране на плазмата варира от 5-15 часа.

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност: при пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробна недостатъчност: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид: проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата на хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали, в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно, и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци.
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избягнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин-II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация спрямо фертилитета не е определен в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при хора, няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. Било установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин-II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан: няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични

доза, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

Хидрохлоротиазид: въпреки, че при някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект, големият опит с употребата на хидрохлоротиазид при хора не е показал връзка между употребата му и нарастване честотата на поява на неоплазми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Колоиден хидратиран силициев диоксид
Прежелатинизирано нишесте
Червен и жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, с цел предпазване от влага.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 14 таблетки; една опаковка съдържа 1 блистер от PVC/PVDC/алуминий с 14 таблетки.

Картонена опаковка с 28 таблетки; една опаковка съдържа 2 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 таблетки.

Картонена опаковка с 56 таблетки; една опаковка съдържа 4 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 таблетки.

Картонена опаковка с 98 таблетки; една опаковка съдържа 7 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 таблетки.

Картонена опаковка с 56 x 1 таблетки; 7 блистера с 8 x 1 таблетки, всяка поставена в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/001-005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 19 януари 2007
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*Irbesartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество:

Всяка таблетка съдържа 65,8 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетки с прасковен цвят, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирани сърце от едната страна и числото 2776 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема веднъж дневно, с или без храна. Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксирани комбинации може да се има предвид следното:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане: поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс

< 30 ml/min). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: не се налага промяна на дозата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрични пациенти: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемия
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Стеноза на бъбречната артерия. Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки, че това не е документирано при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациентите с диабет, може да е необходима промяна на дозата на инсулина или пероралните хипогликемични средства. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв. При някои пациенти приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперуризмия или подагра.

Нарушение в баланса на електролитите: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити, през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане.

Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременното лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на поддържащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калций. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащите заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан би могъл да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостига на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на едновременно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Литий: комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазида, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна

недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Като при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес е съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с AIIAs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан с или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обема на течности не е първо коригиран (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречния клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Ето защо, комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на

нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодично проследяване на серумния калий при приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с лекарствени продукти повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, например, ритонавир върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиполови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли;

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцираната от дигиталиса сърдечна аритмия (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефекта на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефекта на недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазида;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенацид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), то е необходимо проследяване на нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повиши риска от нежеланите ефекти, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с AIIIRAs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай, че AIIIRAs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Тиазидите преминават плацентарната бариера и присъстват в кръвта на пъпната връв. Те може да причинят понижаване на перфузията на плацентата, нарушение на електролитите в плода и вероятно други реакции, наблюдавани при възрастните. Съобщени са случаи на неонатална тромбоцитопения, или фетална или неонатална жълтеница при лечение на майката с тиазиди. Тъй като Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по време на кърмене, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация:

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо контролирани проучвания, при които 898 пациента с хипертония са приемали различни дози (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg ирбесартан/хидрохлоротиазид).

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо контролирани проучвания и спонтанни съобщения*

<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на ушото и лабиринта:</i>	Неизвестни:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Съединително-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия

<i>костите:</i>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	горещи вълни
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото
* Честотата на нежеланите реакции определена чрез спонтанните съобщения е описана като „с неизвестна честота”		

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на **ирбесартан**

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
--	----------	--------------

Таблица 3: Нежелани реакции (независимо от връзката с лекарствения продукт), съобщени при самостоятелното прилагане на **хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалоаденит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза,

		некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинация
АТС код: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента

притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT_1) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT_1 рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT_1) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчаните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременно прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа, максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижение на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mm Hg (24 часа след прием). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното и диастолното налягане до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (от 22 пациента) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желан контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижение на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) с 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижение от 15,8/10,0 mm Hg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. При 24-часово наблюдение върху ефекта на препарата не е било отчетено твърде голямо понижение на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижение на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систоличното/диастоличното налягане от 11,1/7,2 mm Hg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани целенасочени клинични проучвания с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.

Ефикасността и безопасността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано 8-седмично изследване. Общо 697 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица към ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или към ирбесартан 300 mg, съответно.

58% от пациентите в изследването са били от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е била 52,5 години, 13% са били на възраст $\geq$ 65 години и едва 2% са били на възраст $\geq$ 75. Дванадесет процента (12%) от пациентите са били диабетици, 34% са били с хиперлипидемия и най-честото сърдечно-съдово състояние е била стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това изследване е била да се съпостави съотношението на пациенти, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите лекувани с комбинацията са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$). Средната стойност на кръвното налягане била приблизително 172/113 mmHg при всяка от лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съотв. 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Съобщенията за вида и честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с комбинацията са били подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изаята на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS абсолютната перорална бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни елементи е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 - 93 л/тг. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14 л/kg.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационният полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, крайният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в напреднала възраст. Средното време на полуелиминиране на плазмата варира от 5-15 часа.

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност: при пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробна недостатъчност: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид: проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата на хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали, в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно, и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци.
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избягнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин-II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация спрямо фертилитета не е определен в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при хора, няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. Било установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин-II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан: няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на урея и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични

доза, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

Хидрохлоротиазид: въпреки, че при някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект, големият опит с употребата на хидрохлоротиазид при хора не е показал връзка между употребата му и нарастване честотата на поява на неоплазми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Колоиден хидратиран силициев диоксид
Прежелатинизирано нишесте
Червен и жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, с цел предпазване от влага.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 14 таблетки; една опаковка съдържа 1 блистер от PVC/PVDC/алуминий с 14 таблетки.

Картонена опаковка с 28 таблетки; една опаковка съдържа 2 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 таблетки.

Картонена опаковка с 56 таблетки; една опаковка съдържа 4 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 таблетки.

Картонена опаковка с 98 таблетки; една опаковка съдържа 7 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 таблетки.

Картонена опаковка с 56 x 1 таблетки; 7 блистера с 8 x 1 таблетки, всяка поставена в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/006-010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 19 януари 2007
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*Irbesartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество:

Всяка таблетка съдържа 38,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

праскова, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от една страна и числото 2875 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема веднъж дневно, с или без храна. Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е. ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане: поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс

< 30 ml/min). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: не се налага промяна на дозата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрични пациенти: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите).
- Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Стеноза на бъбречната артерия. Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки, че това не е документирано при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациентите с диабет, може да е необходима промяна на дозата на инсулина или пероралните хипогликемични средства. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв. При някои пациенти приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперуризмия или подагра.

Нарушение в баланса на електролитите: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити, през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане.

Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на поддържащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калций. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащите заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан би могъл да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостига на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на едновременно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Литий: комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазида, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна

недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Като при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес е съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с AIIAs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан с или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обема на течности не е първо коригиран (вж. т. 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Ето защо, комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на

нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодически проследяване на серумния калий при приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с лекарствени продукти повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, например, ритонавир върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиолови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли;

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцираната от дигиталиса сърдечна аритмия (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефекта на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефекта на недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазида;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенацид или сулфинпиразон. Едновременно приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), то е необходимо проследяване на нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повиши риска от нежеланите ефекти, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с AIIIRAs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай, че AIIIRAs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Тиазидите преминават плацентарната бариера и присъстват в кръвта на пъпната връв. Те може да причинят понижаване на перфузията на плацентата, нарушение на електролитите в плода и вероятно други реакции, наблюдавани при възрастните. Съобщени са случаи на неонатална тромбоцитопения, или фетална или неонатална жълтеница при лечение на майката с тиазиди. Тъй като Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по време на кърмене, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация:

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо контролирани проучвания, при които 898 пациента с хипертония са приемали различни дози (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg ирбесартан/хидрохлоротиазид).

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо контролирани проучвания и спонтанни съобщения*

<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на слухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия

<i>костите:</i>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	горещи вълни
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото
* Честотата на нежеланите реакции определена чрез спонтанните съобщения е описана като „с неизвестна честота”		

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на **ирбесартан**

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
--	----------	--------------

Таблица 3: Нежелани реакции (независимо от връзката с лекарствения продукт), съобщени при самостоятелното прилагане на **хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и</i>	С неизвестна	анафилактични реакции, токсична

<i>подкожната тъкан:</i>	честота:	епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титриране на хидрохлоротиазид.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или и изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинация
АТС код: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчаните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременното прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 1 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижени на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mm Hg (24 часа след приема). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното и диастолното налягане до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациента) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желания контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижени на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) с 12,9/8,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижени от 15,8/10,0 mm Hg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. При 24-часово наблюдение върху ефекта на препарата не е било отчетено твърде голямо понижени на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижени на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систоличното/диастоличното налягане от 11,1/7,2 mm Hg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани целенасочени клинични проучвания с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.

Ефикасността и безопасността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP ≥ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, 8-седмично изследване. Общо 697 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/ хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица към ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или към ирбесартан 300 mg, съответно.

58% от пациентите в изследването са били от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е била 52,5 години, 13% са били на възраст ≥ 65 години и едва 2% са били на възраст ≥ 75 . Дванадесет процента (12%) от пациентите са били диабетици, 34% са били с хиперлипидемия и най-честото сърдечно-съдово състояние е била стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това изследване е била да се съпостави съотношението на пациенти, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите лекувани с комбинацията са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0028$). Средната стойност на кръвното налягане била приблизително 172/113 mmHg при всяка от лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съответно 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Съобщенията за вида и честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с комбинацията са били подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изаявата на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS абсолютната перорална бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни елементи е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 - 93 л/т. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14 л/kg.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационния полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, крайният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в напреднала възраст. Средното време на полуелиминиране на плазмата варира от 5-15 часа.

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност: при пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробна недостатъчност: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид: проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата на хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали, в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно, и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци.
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избягнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин-II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация спрямо фертилитета не е определен в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при хора, няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. Било установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин-II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан: няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на урея и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични

дозы, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

Хидрохлоротиазид: въпреки, че при някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект, големият опит с употребата на хидрохлоротиазид при хора не е показал връзка между употребата му и нарастване честотата на поява на неоплазми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

хипромелоза

Силиконов диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 3000

червен и жълт железен оксид

Карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, с цел предпазване от влага.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 1 блистер от PVC/PVDC/алуминий с 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 2 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 4 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 6 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 7 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки; 7 блистера с 8 x 1 филмирани таблетки, всяка поставена в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/011-016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 19 януари 2007
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*Irbesartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество:

Всяка таблетка съдържа 89,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

праскова, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от една страна и числото 2876 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема веднъж дневно, с или без храна. Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане: поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс

< 30 ml/min). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: не се налага промяна на дозата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрични пациенти: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите).
- Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемия
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Стеноза на бъбречната артерия. Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки, че това не е документирано при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациентите с диабет, може да е необходима промяна на дозата на инсулина или пероралните хипогликемични средства. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв. При някои пациенти приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперуризмия или подагра.

Нарушение в баланса на електролитите: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити, през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане. Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременното лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на поддържащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калций. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащите заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан би могъл да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостига на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на едновременно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Литий: комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазида, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна

недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес е съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с AIIAs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан с или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обема на течности не е първо коригиран (вж. т. 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречния клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Ето защо, комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на

нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодически проследяване на серумния калий при приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с лекарствени продукти повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, например, ритонавир върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиолови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли;

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцираната от дигиталиса сърдечна аритмия (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефекта на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефекта на недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазида;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенацид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), то е необходимо проследяване на нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повиши риска от нежеланите ефекти, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с AIIIRAs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай, че AIIIRAs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Тиазидите преминават плацентарната бариера и присъстват в кръвта на пъпната връв. Те може да причинят понижаване на перфузията на плацентата, нарушение на електролитите в плода и вероятно други реакции, наблюдавани при възрастните. Съобщени са случаи на неонатална тромбоцитопения, или фетална или неонатална жълтеница при лечение на майката с тиазиди. Тъй като Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по време на кърмене, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация:

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо контролирани проучвания, при които 898 пациента с хипертония са приемали различни дози (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg ирбесартан/хидрохлоротиазид).

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо контролирани проучвания и спонтанни съобщения*

<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на слухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Съединително-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия

<i>костите:</i>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	горещи вълни
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото
* Честотата на нежеланите реакции определена чрез спонтанните съобщения е описана като „с неизвестна честота”		

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на **ирбесартан**

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
--	----------	--------------

Таблица 3: Нежелани реакции (независимо от връзката с лекарствения продукт), съобщени при самостоятелното прилагане на **хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и</i>	С неизвестна	анафилактични реакции, токсична

<i>подкожната тъкан:</i>	честота:	епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титриране на хидрохлоротиазид.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или и изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинация
АТС код: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчаните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременното прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 1 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижаване на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mm Hg (24 часа след приема). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното и диастолното налягане до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациента) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желания контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижаване на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) с 12,9/8,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижаване от 15,8/10,0 mm Hg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. При 24-часово наблюдение върху ефекта на препарата не е било отчетено твърде голямо понижаване на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижаване на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систоличното/диастоличното налягане от 11,1/7,2 mm Hg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани целенасочени клинични проучвания с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.

Ефикасността и безопасността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP ≥ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, 8-седмично изследване. Общо 697 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/ хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица към ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или към ирбесартан 300 mg, съответно.

58% от пациентите в изследването са били от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е била 52,5 години, 13% са били на възраст ≥ 65 години и едва 2% са били на възраст ≥ 75 . Дванадесет процента (12%) от пациентите са били диабетици, 34% са били с хиперлипидемия и най-честото сърдечно-съдово състояние е била стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това изследване е била да се съпостави съотношението на пациенти, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите лекувани с комбинацията са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0028$). Средната стойност на кръвното налягане била приблизително 172/113 mmHg при всяка от лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съответно 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Съобщенията за вида и честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с комбинацията са били подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изаята на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS абсолютната перорална бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни елементи е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 - 93 л/т. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14 л/kg.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационният полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, крайният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в напреднала възраст. Средното време на полуелиминиране на плазмата варира от 5-15 часа.

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност: при пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробна недостатъчност: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид: проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата на хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали, в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно, и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци.
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избягнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин-II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация спрямо фертилитета не е определен в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при хора, няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. Било установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин-II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан: няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични

доза, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

Хидрохлоротиазид: въпреки, че при някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект, големият опит с употребата на хидрохлоротиазид при хора не е показал връзка между употребата му и нарастване честотата на поява на неоплазми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

хипромелоза

Силиконов диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 3000

червен и жълт железен оксид

Карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, с цел предпазване от влага.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 1 блистер от PVC/PVDC/алуминий с 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 2 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 4 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 6 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 7 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки; 7 блистера с 8 x 1 филмирани таблетки, всяка поставена в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/017-022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 19 януари 2007
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*Irbesartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество:

Всяка таблетка съдържа 53,3 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

розов, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2788 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема веднъж дневно, с или без храна. Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е. ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане: поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс

< 30 ml/min). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: не се налага промяна на дозата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрични пациенти: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1), или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите).
- Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Стеноза на бъбречната артерия. Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти. Въпреки че това не е документирано при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациентите с диабет, може да е необходима промяна на дозата на инсулина или пероралните хипогликемични средства. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв. При някои пациенти приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперуризмия или подагра.

Нарушение в баланса на електролитите: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити, през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане. Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременното лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на поддържащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калций. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащите заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан би могъл да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостига на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на едновременно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Литий: комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазида, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна

недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Като при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес е съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с AIIAs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан с или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обема на течности не е първо коригиран (вж. т. 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречния клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Ето защо, комбинирането на литий и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на

нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодически проследяване на серумния калий при приложението на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с лекарствени продукти повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, например, ритонавир върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиолови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли;

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцираната от дигиталиса сърдечна аритмия (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефекта на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефекта на недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазида;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенацид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), то е необходимо проследяване на нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повиши риска от нежеланите ефекти, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с AIIIRAs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай, че AIIIRAs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Тиазидите преминават плацентарната бариера и присъстват в кръвта на пъпната връв. Те може да причинят понижаване на перфузията на плацентата, нарушение на електролитите в плода и вероятно други реакции, наблюдавани при възрастните. Съобщени са случаи на неонатална тромбоцитопения, или фетална или неонатална жълтеница при лечение на майката с тиазиди. Тъй като Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по време на кърмене, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация:

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо контролирани проучвания, при които 898 пациента с хипертония са приемали различни дози (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg ирбесартан/хидрохлоротиазид).

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо контролирани проучвания и спонтанни съобщения*

<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на слухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Съединително-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия

<i>костите:</i>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	горещи вълни
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото
* Честотата на нежеланите реакции определена чрез спонтанните съобщения е описана като „с неизвестна честота”		

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на **ирбесартан**

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
--	----------	--------------

Таблица 3: Нежелани реакции (независимо от връзката с лекарствения продукт), съобщени при самостоятелното прилагане на **хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и</i>	С неизвестна	анафилактични реакции, токсична

<i>подкожната тъкан:</i>	честота:	епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титриране на хидрохлоротиазид.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или и изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинация
АТС код: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчаните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременното прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 1 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижени на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mm Hg (24 часа след приема). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното и диастолното налягане до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациента) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желания контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижени на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) с 12,9/8,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижени от 15,8/10,0 mm Hg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg и Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. При 24-часово наблюдение върху ефекта на препарата не е било отчетено твърде голямо понижени на максималния ефект и е било поддържано безопасно и ефективно понижени на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение на систоличното/диастоличното налягане от 11,1/7,2 mm Hg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани целенасочени клинични проучвания с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните изследвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.

Ефикасността и безопасността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP ≥ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, 8-седмично изследване. Общо 697 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/ хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица към ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или към ирбесартан 300 mg, съответно.

58% от пациентите в изследването са били от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е била 52,5 години, 13% са били на възраст ≥ 65 години и едва 2% са били на възраст ≥ 75 . Дванадесет процента (12%) от пациентите са били диабетици, 34% са били с хиперлипидемия и най-честото сърдечно-съдово състояние е била стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това изследване е била да се съпостави съотношението на пациенти, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите лекувани с комбинацията са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0028$). Средната стойност на кръвното налягане била приблизително 172/113 mmHg при всяка от лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съответно 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Съобщенията за вида и честотата на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с комбинацията са били подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изаята на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS абсолютната перорална бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни елементи е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 - 93 л/т. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а видимият обем на разпределение е 0,83-1,14 л/kg.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационния полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, крайният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в напреднала възраст. Средното време на полуелиминиране на плазмата варира от 5-15 часа.

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисляване. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречна недостатъчност: при пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че времето на полуелиминиране на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробна недостатъчност: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид: проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата на хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали, в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно, и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци.
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избягнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин-II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид в дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация спрямо фертилитета не е определен в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при хора, няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. Било установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин-II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин-II антагонист, когато бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е проучен при опити с животни.

Ирбесартан: няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични

доза, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

Хидрохлоротиазид: въпреки, че при някои експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект, големият опит с употребата на хидрохлоротиазид при хора не е показал връзка между употребата му и нарастване честотата на поява на неоплазми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

прежелатинизирано нишесте

Силиконов диоксид

Магнезиев стеарат

червен и жълт железен оксид

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Червен и черен железен оксид

Карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, с цел предпазване от влага.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 1 блистер от PVC/PVDC/алуминий с 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 2 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 4 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 6 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки; една опаковка съдържа 7 блистера от PVC/PVDC/алуминий с по 14 филмирани таблетки.

Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки; 7 блистера с 8 x 1 филмирани таблетки, всяка поставена в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/023-028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 19 януари 2007
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЯ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

А. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите отговорни за освобождаване на партидите

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Франция

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle Upon Tyne
Tyne & Wear NE3 3TT
Великобритания

Chinoin Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Унгария

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Франция

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Цикълът на Периодичния доклад по безопасност на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е свързан с референтния продукт, KARVEZIDE, докато няма друго уточнение.

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, описана във версия 3.0, представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди лекарственият продукт да бъде пуснат на пазара и докато е на пазара.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 150 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/001 - 14 таблетки
EU/1/06/369/002 - 28 таблетки
EU/1/06/369/003 - 56 таблетки
EU/1/06/369/004 - 56 x 1 таблетки
EU/1/06/369/005 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-98 таблетки:

Пон.
Вт.
Ср.
Чет.
Пет.
Съб.
Нед.

56 x 1 таблетки:

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТНА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/006 - 14 таблетки
EU/1/06/369/007 - 28 таблетки
EU/1/06/369/008 - 56 таблетки
EU/1/06/369/009 - 56 x 1 таблетки
EU/1/06/369/010 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-98 таблетки:

Пон.
Вт.
Ср.
Чет.
Пет.
Съб.
Нед.

56 x 1 таблетки:

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 150 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
84 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/011 - 14 таблетки
EU/1/06/369/012 - 28 таблетки
EU/1/06/369/013 - 56 таблетки
EU/1/06/369/014 - 56 x 1 таблетки
EU/1/06/369/015 - 84 таблетки
EU/1/06/369/016 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-84-98 таблетки:

Пон.
Вт.
Ср.
Чет.
Пет.
Съб.
Нед.

56 x 1 таблетки:

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
84 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/017 - 14 таблетки
EU/1/06/369/018 - 28 таблетки
EU/1/06/369/019 - 56 таблетки
EU/1/06/369/020 - 56 x 1 таблетки
EU/1/06/369/021 - 84 таблетки
EU/1/06/369/022 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-84-98 таблетки:

Пон.
Вт.
Ср.
Чет.
Пет.
Съб.
Нед.

56 x 1 таблетки:

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg и хидрохлоротиазид 25 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
84 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/369/023 - 14 таблетки
EU/1/06/369/024 - 28 таблетки
EU/1/06/369/025 - 56 таблетки
EU/1/06/369/026 - 56 x 1 таблетки
EU/1/06/369/027 - 84 таблетки
EU/1/06/369/028 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-84-98 таблетки:

Пон.
Вт.
Ср.
Чет.
Пет.
Съб.
Нед.

56 x 1 таблетки:

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид (irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и за какво се използва
2. Преди да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Как да приемате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е комбинация от две активни съставки, ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ирбесартан принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е субстанция, която се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към групата лекарствени продукти (наречени тиазидни диуретици) които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане.

Двете активни съставки в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато терапията с ирбесартан или с хидрохлоротиазид не е довела до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Не приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамиди
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре да избягвате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и по време на ранна бременност – вижте раздела относно бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца и подрастващи (под 18 години).

Обърнете специално внимание при употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Кажете на Вашия лекар ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако страдате от **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате трансплантиран **бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако страдате от **еритематозен лупус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и следствие на това, повишаване на кръвното налягане).

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако Вие сте на **безсолна диета**
- ако Вие имате признаци на необичайна **жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазида (съдържащ се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормално
- ако Ви **предстои някаква хирургична намеса** (операция) или **даване на анестетици**

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Употреба на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Диуретици, подобно на хидрохлоротиазида който се съдържа се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, могат да оказват влияние на други лекарства. Препарати, съдържащи литий, не трябва да се приемат с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разслабителни
- лекарства за подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства контролиращи сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални форми или инсулини)

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства.

Прием на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с храни и напитки
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема с или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ако пиете алкохол докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че страдате от непоносимост към някои захари (напр. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Винаги приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една или две таблетки дневно. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

Максималният понижаващ кръвното ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задължително спрете приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и незабавно уведомете Вашия лекар.

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинички изследвания на пациенти, лекувани с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS са както следва:

Чести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвни изследвания, които могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- диария
- ниско кръвно налягане
- припадъци
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат по-ниски нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Честотата на тези реакции не е известна. Тези нежелани реакции са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото.

Както и при всяка комбинация на две активни съставки, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също и болка в гърдите.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлоротиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, треска; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; заболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; промяна в сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра.

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, недописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg съдържа 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, колоиден хидратиран силициев диоксид, прежелатинизирано нишесте, червен и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и съдържание на опаковката

Таблетките Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg са с прасковен цвят, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2775 гравирано от другата страна.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 56 или 98 таблетки. Предлагат се и еднодозови блистерни опаковки от 56 x 1 таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

Производител

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Великобритания

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Унгария

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Франция

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

За допълнителна информация за това лекарство, моля да се свържете с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 40 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Дата на последно одобрение на листовката

Подrobна информация за това лекарство може да се намери на уеб страницата на Европейската агенция за лекарства (EMA) : <http://www.emea.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид (irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и за какво се използва
2. Преди да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Как да приемате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е комбинация от две активни съставки, ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ирбесартан принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е субстанция, която се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към групата лекарствени продукти (наречени тиазидни диуретици) които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане.

Двете активни съставки в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато терапията с ирбесартан или с хидрохлоротиазид не е довела до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Не приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамиди
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре да избягвате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и по време на ранна бременност – вижте раздела относно бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца и подрастващи (под 18 години).

Обърнете специално внимание при употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Кажете на Вашия лекар ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако страдате от **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате трансплантиран **бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако страдате от **еритематозен лупус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и следствие на това, повишаване на кръвното налягане).

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако Вие сте на **безсолна диета**
- ако Вие имате признаци на необичайна **жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазида (съдържащ се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормално
- ако Ви **предстои някаква хирургична намеса** (операция) или **даване на анестетици**

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Употреба на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Диуретици, подобно на хидрохлоротиазида който се съдържа се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, могат да оказват влияние на други лекарства. Препарати, съдържащи литий, не трябва да се приемат с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разслабителни
- лекарства за подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства контролиращи сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални форми или инсулини)

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства.

Прием на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с храни и напитки
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема с или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ако пиете алкохол докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че страдате от непоносимост към някои захари (напр. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Винаги приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една таблетка дневно. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

Максималният понижаващ кръвното ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задължително спрете приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и незабавно уведомете Вашия лекар.

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинички изследвания на пациенти, лекувани с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS са както следва:

Чести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвни изследвания, които могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- диария
- ниско кръвно налягане
- припадъци
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат по-ниски нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Честотата на тези реакции не е известна. Тези нежелани реакции са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото.

Както и при всяка комбинация на две активни съставки, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също и болка в гърдите.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлоротиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, треска; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; заболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; промяна в сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра.

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, недописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg съдържа 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, колоиден хидратиран силициев диоксид, прежелатинизирано нишесте, червен и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и съдържание на опаковката

Таблетките Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg са с прасковен цвят, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2776 гравирано от другата страна.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 56 или 98 таблетки. Предлагат се и еднодозови блистерни опаковки от 56 x 1 таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

Производител

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Великобритания

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Унгария

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Франция

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

За допълнителна информация за това лекарство, моля да се свържете с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 40 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Дата на последно одобрение на листовката

Подrobна информация за това лекарство може да се намери на уеб страницата на Европейската агенция за лекарства (EMA) : <http://www.emea.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид (irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и за какво се използва
2. Преди да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Как да приемате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е комбинация от две активни съставки, ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ирбесартан принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е субстанция, която се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към групата лекарствени продукти (наречени тиазидни диуретици) които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане.

Двете активни съставки в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато терапията с ирбесартан или с хидрохлоротиазид не е довела до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Не приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамиди
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре да избягвате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и по време на ранна бременност – вижте раздела относно бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца и подрастващи (под 18 години).

Обърнете специално внимание при употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Кажете на Вашия лекар ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако страдате от **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате трансплантиран **бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако страдате от **еритематозен лупус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и следствие на това, повишаване на кръвното налягане).

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако Вие сте на **безсолна диета**
- ако Вие имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазида (съдържащ се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормално
- ако Ви предстои някаква **хирургична намеса** (операция) или **даване** на анестетици

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Употреба на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Диуретици, подобни на хидрохлоротиазида който се съдържа се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, могат да оказват влияние на други лекарства. Препарати, съдържащи литий, не трябва да се приемат с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разслабителни
- лекарства за подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства контролиращи сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални форми или инсулини).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства.

Прием на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с храни и напитки
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема с или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ако пиете алкохол докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че страдате от непоносимост към някои захари (напр. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Винаги приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една или две таблетки дневно. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една или две таблетки дневно.

Начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

Максималният понижаващ кръвното ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задължително спрете приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и незабавно уведомете Вашия лекар.

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинички изследвания на пациенти, лекувани с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS са както следва:

Чести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвни изследвания, които могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- диария
- ниско кръвно налягане
- припадъци
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат по-ниски нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Честотата на тези реакции не е известна. Тези нежелани реакции са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото.

Както и при всяка комбинация на две активни съставки, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също и болка в гърдите.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлоротиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, треска; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморямост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра.

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, недописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 10°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg съдържа 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силиконов диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3000, червен и жълт железен оксид, карнаубски восък.

Как изглежда Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и съдържание на опаковката

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки са праскова, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2875 гравирано от другата страна.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 56, 84 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се и еднодозови блистерни опаковки от 56 x 1 филмирана таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

Производител

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Великобритания

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Унгария

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Франция

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

За допълнителна информация за това лекарство, моля да се свържете с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 400 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Дата на последно одобрение на листовката

Подrobна информация за това лекарство може да се намери на уеб страницата на Европейската агенция за лекарства (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид (irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и за какво се използва
 2. Преди да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
 3. Как да приемате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
 4. Възможни нежелани реакции
 5. Как да съхранявате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
 6. Допълнителна информация
- 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е комбинация от две активни съставки, ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ирбесартан принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е субстанция, която се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към групата лекарствени продукти (наречени тиазидни диуретици) които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане.

Двете активни съставки в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато терапията с ирбесартан или с хидрохлоротиазид не е довела до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Не приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамиди
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре да избягвате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и по време на ранна бременност – вижте раздела относно бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца и подрастващи (под 18 години).

Обърнете специално внимание при употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Кажете на Вашия лекар ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако страдате от **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате трансплантиран **бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако страдате от **еритематозен лупус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и следствие на това, повишаване на кръвното налягане).

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако Вие сте на **безсолна диета**
- ако Вие имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазида (съдържащ се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормално
- ако Ви предстои някаква **хирургична намеса** (операция) или **даване** на анестетици

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Употреба на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Диуретици, подобни на хидрохлоротиазида който се съдържа се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, могат да оказват влияние на други лекарства. Препарати, съдържащи литий, не трябва да се приемат с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разслабителни
- лекарства за подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства контролиращи сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални форми или инсулини).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства.

Прием на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с храни и напитки
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема с или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ако пиете алкохол докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казвал, че страдате от непоносимост към някои захари (напр. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Винаги приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една таблетка дневно. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една таблетка дневно.

Начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

Максималният понижаващ кръвното ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задължително спрете приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и незабавно уведомете Вашия лекар.

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинички изследвания на пациенти, лекувани с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS са както следва:

Чести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при вставане от легнало или седнало положение)
- кръвни изследвания, които могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- диария
- ниско кръвно налягане
- припадъци
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат по-ниски нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Честотата на тези реакции не е известна. Тези нежелани реакции са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото.

Както и при всяка комбинация на две активни съставки, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също и болка в гърдите.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлоротиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, треска; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра.

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, недописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 10°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg съдържа 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силиконов диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3000, червен и жълт железен оксид, карнаубски восък.

Как изглежда Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и съдържание на опаковката

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки са праскова, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2876 гравирано от другата страна.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 56, 84 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се и еднодозови блистерни опаковки от 56 x 1 филмирана таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

Производител

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Великобритания

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Унгария

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Франция

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

За допълнителна информация за това лекарство, моля да се свържете с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 500 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Дата на последно одобрение на листовката

Подrobна информация за това лекарство може да се намери на уеб страницата на Европейската агенция за лекарства (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид (irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и за какво се използва
 2. Преди да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
 3. Как да приемате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
 4. Възможни нежелани реакции
 5. Как да съхранявате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
 6. Допълнителна информация
- 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е комбинация от две активни съставки, ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ирбесартан принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е субстанция, която се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към групата лекарствени продукти (наречени тиазидни диуретици) които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане.

Двете активни съставки в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато терапията с ирбесартан или с хидрохлоротиазид не е довела до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Не приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамиди
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре да избягвате Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и по време на ранна бременност – вижте раздела относно бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца и подрастващи (под 18 години).

Обърнете специално внимание при употребата на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Кажете на Вашия лекар ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако страдате от **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате трансплантиран **бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако страдате от **еритематозен лупус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и следствие на това, повишаване на кръвното налягане).

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако Вие сте на **безсолна диета**
- ако Вие имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазида (съдържащ се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормално
- ако Ви предстои някаква **хирургична намеса** (операция) или **даване** на анестетици

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Употреба на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Диуретици, подобно на хидрохлоротиазида който се съдържа се в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, могат да оказват влияние на други лекарства. Препарати, съдържащи литий, не трябва да се приемат с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разслабителни
- лекарства за подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства контролиращи сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални форми или инсулини).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства.

Прием на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с храни и напитки
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да се приема с или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ако пиете алкохол докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето дете ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че страдате от непоносимост към някои захари (напр. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Винаги приемайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една таблетка дневно. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Обичайната доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е една таблетка дневно.

Начин на приложение

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

Максималният понижаващ кръвното ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задължително спрете приема на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и незабавно уведомете Вашия лекар.

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинички изследвания на пациенти, лекувани с Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS са както следва:

Чести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвни изследвания, които могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)

- диария
- ниско кръвно налягане
- припадък
- ускорен пулс
- изчервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат по-ниски нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Честотата на тези реакции не е известна. Тези нежелани реакции са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото.

Както и при всяка комбинация на две активни съставки, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също и болка в гърдите.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлоротиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, треска; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморямост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; заболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра.

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане тежка, или забележите други, недописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 10°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg съдържа 300 mg ирбесартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силиконов диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3350, червен, жълт и черен железен оксид, прежелатинизирано нишесте, карнаубски восък.

Как изглежда Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS и съдържание на опаковката

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg филмирани таблетки са розов, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирено сърце от едната страна и числото 2788 гравирено от другата страна.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg филмирани таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 56, 84 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се и еднородови блистерни опаковки от 56 x 1 филмирана таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Великобритания

Производител

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Великобритания

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Унгария

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Франция

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

За допълнителна информация за това лекарство, моля да се свържете с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 40 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Дата на последно одобрение на листовката

Подrobна информация за това лекарство може да се намери на уеб страницата на Европейската агенция за лекарства (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба