

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 150 mg irbesartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 26,65 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tableta broskvové barvy, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2775 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla. Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (t.j. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují. Je-li to nutné, lze Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz bod 4.5).

Porucha ledvin: vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti: u starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Dětsí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není doporučen pro podávání dětem a mladistvým vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha jater, biliární cirhóza a cholestáza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjimech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: je-li Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nelze podávat pacientům s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům s poruchou jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenzní léčivé přípravky působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. U diabetiků může tedy být nutná změna dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů s diuretickou terapií je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může naopak způsobit hyperkalémii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetu mellitu. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky nebo bránil jejímu vzniku. Deficit chloridů bývá obvykle mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Lithium: kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným

CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může se vyskytnout zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulin): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Cholestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, může být nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a podle toho je nutno upravit dávkování vápníku;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na

jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy procházejí placentární bariérou a objevují se v pupečnickové krvi. Mohou u plodu způsobit snížení placentární perfúze, poruchy rovnováhy elektrolytů a možná i ostatní reakce, které se vyskytují u dospělých. U plodů matek užívajících thiazidy byly popsány případy novorozenecké trombocytopenie, nebo fetální nebo novorozenecké žloutenky. Vzhledem k tomu, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorthiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS během kojení, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by tuto schopnost ovlivňoval. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid:

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích, ve kterých bylo 898 pacientů s hypertenzí léčeno různými dávkami (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorthiazidu).

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení*

<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel

<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

* Četnost pro nežádoucí účinky zaznamenané u spontánních hlášení je udána jako "není známo"

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
---	-------------	-----------------

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu (bez ohledu na vztah k léčivému přípravku)

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopénie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu

		lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatric disorders:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové spasmy a/nebo zhoršit srdeční arytmiu při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání blokádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24-hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mm Hg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 100%. Při měření manžetovým tonometrem během návštěv v ordinaci dosahoval u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68% maximálního účinku a u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76% maximálního účinku. Tento 24-hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně

s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Účinnost a bezpečnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (*SeDBP*) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8-týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58% mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13% bylo ≥ 65 let a pouze 2% pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12%) pacientů byli diabetici, 34% mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5% účastníků.

Primárním cílem studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl *SeDBP* stanoven (*SeDBP* < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2%) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo *SeDBP* v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2% pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 172/113 mmHg v každé léčené skupině a po pěti týdnech byl pokles *SeSBP/SeDBP* 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a frekvence incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8-týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6% pacientů na kombinaci a u 0% pacientů na monoterapii a závratě u 2,8% pacientů na kombinaci a u 3,1% pacientů na monoterapii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 - 80% a hydrochlorothiazidu 50 - 80%. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96%, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68% a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě ($< 20\%$). V jedné studii byly u hypertoniců zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 - 85% radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61% perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha ledvin: u pacientů s poruchou ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid: potenciální toxicita kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po perorálním podání byla hodnocena na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné toxikologické nálezy relevantní k terapeutickému použití u člověka. Následující změny, pozorované na potkanech a makacích, kterým byla podávána kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid v dávkách 10/10 a 90/90 mg/kg/den, byly rovněž zaznamenány při podávání jednoho z léčivých přípravků samostatně a/nebo byly důsledkem poklesu krevního tlaku (žádné signifikantní toxikologické interakce nebyly pozorovány):

- změny na ledvinách, charakterizované mírným vzestupem sérové urey a kreatininu a hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárního aparátu, které jsou přímým důsledkem interakce irbesartanu s renin-angiotensin-aldosteronovým systémem
- mírný pokles v hodnotách erytrocytů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit)
- barevné změny žaludku, vředy a ložiskové nekrózy žaludeční sliznice byly pozorovány u několika potkanů v šestiměsíční toxikologické studii s irbesartanem v dávce 90 mg/kg/den, hydrochlorothiazidem v dávce 90 mg/kg/den a kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid v dávce 10/10 mg/kg/den. U makaků tyto změny pozorovány nebyly.
- pokles draslíku v séru způsobený hydrochlorothiazidem. Tomuto poklesu se částečně zabránilo podáváním v kombinaci s irbesartanem.

Většina výše uvedených účinků je zjevně důsledkem farmakologické aktivity irbesartanu (blokáda angiotensinem-II-indukované inhibice uvolňování reninu se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytuje se rovněž u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu. Nezdá se, že by tyto nálezy byly relevantní pro terapeutické použití kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid u člověka.

Při podávání kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o negativním vlivu samostatně podávaného irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu na fertilitu zvířat nebo lidí, nebyly příslušné studie pro kombinaci na zvířatech prováděny. Nicméně je známo, že jiný antagonist angiotensinu-II ovlivňuje při podávání zvířatům v monoterapii parametry fertility. Obdobné výsledky byly nalezeny u této látky i při podávání v nižších dávkách v kombinaci s hydrochlorothiazidem.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Irbesartan: při použití klinicky relevantních dávek nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo ovlivnění cílových orgánů. V neklinických studiích

bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/den u potkanů a ≥ 100 mg/kg/den u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/den) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg/den, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by při terapeutickém dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných pánviček, hydroureter a podkožní edémy) u fětů potkanů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časné resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly.

Hydrochlorothiazid: ačkoli byly v některých experimentálních modelech nalezeny nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity, zkušenosti ze širokého použití u lidské populace nepotvrzují žádnou souvislost mezi používáním hydrochlorothiazidu a nárůstem počtu nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Červený a žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující 14 tablet; 1 blistr se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 28 tablet; 2 blistry se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 tablet; 4 blistry se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 98 tablet; 7 blistrů se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 x 1 tabletu; 7 blistrů s 8 x 1 potahovanou tabletou, každá tableta v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/369/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2007
Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 300 mg irbesartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 65,8 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tableta broskvové barvy, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2776 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla. Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (t.j. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují. Je-li to nutné, lze Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz bod 4.5).

Porucha ledvin: vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti: u starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Dětsí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není doporučen pro podávání dětem a mladistvým vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha jater, biliární cirhóza a cholestáza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjimech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: je-li Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nelze podávat pacientům s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům s poruchou jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenzní léčivé přípravky působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. U diabetiků může tedy být nutná změna dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů s diuretickou terapií je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může naopak způsobit hyperkalémii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetu mellitu. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky nebo bránil jejímu vzniku. Deficit chloridů bývá obvykle mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Lithium: kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným

CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může se vyskytnout zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulin): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Cholestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, může být nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a podle toho je nutno upravit dávkování vápníku;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na

jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy procházejí placentární bariérou a objevují se v pupečnickové krvi. Mohou u plodu způsobit snížení placentární perfúze, poruchy rovnováhy elektrolytů a možná i ostatní reakce, které se vyskytují u dospělých. U plodů matek užívajících thiazidy byly popsány případy novorozenecké trombocytopenie, nebo fetální nebo novorozenecké žloutenky. Vzhledem k tomu, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorthiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS během kojení, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by tuto schopnost ovlivňoval. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid:

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích, ve kterých bylo 898 pacientů s hypertenzí léčeno různými dávkami (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorthiazidu).

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení*

<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel

<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

* Četnost pro nežádoucí účinky zaznamenané u spontánních hlášení je udána jako "není známo"

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
---	-------------	-----------------

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu (bez ohledu na vztah k léčivému přípravku)

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopénie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu

		lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatric disorders:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové spasmy a/nebo zhoršit srdeční arytmiu při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání bloádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24-hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mm Hg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 100%. Při měření manžetovým tonometrem během návštěv v ordinaci dosahoval u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68% maximálního účinku a u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76% maximálního účinku. Tento 24-hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebu.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně

s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Účinnost a bezpečnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (*SeDBP*) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8-týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58% mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13% bylo ≥ 65 let a pouze 2% pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12%) pacientů byli diabetici, 34% mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5% účastníků.

Primárním cílem studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl *SeDBP* stanoven (*SeDBP* < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2%) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo *SeDBP* v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2% pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 172/113 mmHg v každé léčené skupině a po pěti týdnech byl pokles *SeSBP/SeDBP* 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a frekvence incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8-týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6% pacientů na kombinaci a u 0% pacientů na monoterapii a závratě u 2,8% pacientů na kombinaci a u 3,1% pacientů na monoterapii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 - 80% a hydrochlorothiazidu 50 - 80%. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96%, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68% a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě ($< 20\%$). V jedné studii byly u hypertoniců zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 - 85% radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61% perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha ledvin: u pacientů s poruchou ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid: potenciální toxicita kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po perorálním podání byla hodnocena na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné toxikologické nálezy relevantní k terapeutickému použití u člověka. Následující změny, pozorované na potkanech a makacích, kterým byla podávána kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid v dávkách 10/10 a 90/90 mg/kg/den, byly rovněž zaznamenány při podávání jednoho z léčivých přípravků samostatně a/nebo byly důsledkem poklesu krevního tlaku (žádné signifikantní toxikologické interakce nebyly pozorovány):

- změny na ledvinách, charakterizované mírným vzestupem sérové urey a kreatininu a hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárního aparátu, které jsou přímým důsledkem interakce irbesartanu s renin-angiotensin-aldosteronovým systémem
- mírný pokles v hodnotách erytrocytů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit)
- barevné změny žaludku, vředy a ložiskové nekrózy žaludeční sliznice byly pozorovány u několika potkanů v šestiměsíční toxikologické studii s irbesartanem v dávce 90 mg/kg/den, hydrochlorothiazidem v dávce 90 mg/kg/den a kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid v dávce 10/10 mg/kg/den. U makaků tyto změny pozorovány nebyly.
- pokles draslíku v séru způsobený hydrochlorothiazidem. Tomuto poklesu se částečně zabránilo podáváním v kombinaci s irbesartanem.

Většina výše uvedených účinků je zjevně důsledkem farmakologické aktivity irbesartanu (blokádá angiotensinem-II-indukované inhibice uvolňování reninu se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytuje se rovněž u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu. Nezdá se, že by tyto nálezy byly relevantní pro terapeutické použití kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid u člověka.

Při podávání kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o negativním vlivu samostatně podávaného irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu na fertilitu zvířat nebo lidí, nebyly příslušné studie pro kombinaci na zvířatech prováděny. Nicméně je známo, že jiný antagonist angiotensinu-II ovlivňuje při podávání zvířatům v monoterapii parametry fertility. Obdobné výsledky byly nalezeny u této látky i při podávání v nižších dávkách v kombinaci s hydrochlorothiazidem.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Irbesartan: při použití klinicky relevantních dávek nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo ovlivnění cílových orgánů. V neklinických studiích

bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/den u potkanů a ≥ 100 mg/kg/den u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/den) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg/den, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by při terapeutickém dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných pánviček, hydroureter a podkožní edémy) u fetů potkanů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časné resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly.

Hydrochlorothiazid: ačkoli byly v některých experimentálních modelech nalezeny nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity, zkušenosti ze širokého použití u lidské populace nepotvrzují žádnou souvislost mezi používáním hydrochlorothiazidu a nárůstem počtu nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Červený a žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující 14 tablet; 1 blistr se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 28 tablet; 2 blistry se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 tablet; 4 blistry se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 98 tablet; 7 blistrů se 14 tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 x 1 tabletu; 7 blistrů s 8 x 1 potahovanou tabletou, každá tableta v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/369/006-010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2007
Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg irbesartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 38,5 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Broskvová, bikonvexní, oválná tableta, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2875 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (t.j. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz bod 4.5).

Porucha ledvin: vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti: u starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Dětsí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není doporučen pro podávání dětem a mladistvým vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha jater, biliární cirhóza a cholestáza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjimech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: je-li Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nelze podávat pacientům s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům s poruchou jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihipertenzní léčivé přípravky působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. U diabetiků může tedy být nutná změna dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů s diuretickou terapií je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může naopak způsobit hyperkalémii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetu mellitu. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky. Deficit chloridů bývá mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Lithium: kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným

CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může dojít k zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulin): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Kolestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměníčů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, je někdy nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a následně upravit dávkování vápníku;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamid, metotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhých a třetích trimestrů těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o

podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy procházejí placentární bariérou a objevují se v pupečníkové krvi. Mohou u plodu způsobit snížení placentární perfuze, poruchy rovnováhy elektrolytů a možná i ostatní reakce, které se vyskytují u dospělých. U plodů matek užívajících thiazidy byly popsány případy novorozenecké trombocytopenie, nebo fetální nebo novorozenecké žloutenky. Vzhledem k tomu, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorthiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS během kojení, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by tuto schopnost ovlivňoval. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích, ve kterých bylo 898 pacientů s hypertenzí léčeno různými dávkami (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorthiazidu).

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení*

<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení

	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

* Četnost pro nežádoucí účinky zaznamenané u spontánních hlášení je udaná jako "není známo"

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného **irbesartanu**

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
---	-------------	-----------------

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného **hydrochlorthiazidu** (bez ohledu na vztah k léčivému přípravku)

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopenie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce,

		vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatric disorders:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové (spasmy) a/nebo zhoršit srdeční arytmiu při současném podávání digitálních glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů

a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání bloádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24-hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mmHg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 100%. Při měření manžetovým tonometrem během návštěvy v ordinaci dosahoval u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68% maximálního účinku a u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76% maximálního účinku. Tento 24-hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Účinnost a bezpečnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (*SeDBP*) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8-týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnu byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58% mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13% bylo ≥ 65 let a pouze 2% pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12%) pacientů byli diabetici, 34% mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5% účastníků.

Primárním cílem této studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl SeDBP upraven (SeDBP < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2%) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo SeDBP v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2% pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 176/113 mmHg v každé léčebné skupině a po pěti týdnech byl pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8-týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6% pacientů na kombinaci a u 0% pacientů na monoterapii a závrať u 2,8% pacientů na kombinaci a u 3,1% pacientů na monoterapii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 - 80% a hydrochlorothiazidu 50 - 80%. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96%, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68% a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě ($< 20\%$). V jedné studii byly u hypertoniců zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 - 85% radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují,

že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61% perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha ledvin: u pacientů s poruchou ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$ se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid: potenciální toxicita kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po perorálním podání byla hodnocena na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné toxikologické nálezy relevantní k terapeutickému použití u člověka. Následující změny, pozorované na potkanech a makacích, kterým byla podávána kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid v dávkách 10/10 a 90/90 mg/kg/den, byly rovněž zaznamenány při podávání jednoho z léčivých přípravků samostatně a/nebo byly důsledkem poklesu krevního tlaku (žádné signifikantní toxikologické interakce nebyly pozorovány).

- změny na ledvinách, charakterizované mírným vzestupem sérové urey a kreatininu a hyperplazie/hypertrofií juxtaglomerulárního aparátu, které jsou přímým důsledkem interakce irbesartanu s renin-angiotensin-aldosteronovým systémem
- mírný pokles v hodnotách erytrocytů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit)
- barevné změny žaludku, vředy a ložiskové nekrózy žaludeční sliznice byly pozorovány u několika potkanů v šestiměsíční toxikologické studii s irbesartanem v dávce 90 mg/kg/den, hydrochlorothiazidem v dávce 90 mg/kg/den a kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid v dávce 10/10 mg/kg/den. U makaků tyto změny pozorovány nebyly.
- pokles draslíku v séru způsobený hydrochlorothiazidem. Tomuto poklesu se částečně zabránilo podáváním v kombinaci s irbesartanem.

Většina výše uvedených účinků je zjevně důsledkem farmakologické aktivity irbesartanu (blokádou angiotensinu-II-indukované inhibice uvolňování reninu se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytuje se rovněž u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu. Nezdá se, že by tyto nálezy byly relevantní pro terapeutické použití kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid u člověka.

Při podávání kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o negativním vlivu samostatně podávaného irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu na fertilitu zvířat nebo lidí, nebyly příslušné studie pro kombinaci na zvířatech prováděny. Nicméně je známo, že jiný antagonist angiotensinu-II ovlivňuje při podávání zvířatům v monoterapii parametry fertility. Obdobné výsledky byly nalezeny u této látky i při podávání v nižších dávkách v kombinaci s hydrochlorothiazidem.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Irbesartan: při použití klinicky relevantních dávek nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo ovlivnění cílových orgánů. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu ($\geq 250 \text{ mg/kg/den}$ u potkanů a $\geq 100 \text{ mg/kg/den}$ u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Velmi vysoké dávky ($\geq 500 \text{ mg/kg/den}$) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi

tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg/den, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by při terapeutickém dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných páneviček, hydroureter a podkožní edémy) u fetů potkanů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časně resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly.

Hydrochlorothiazid: ačkoli byly v některých experimentálních modelech nalezeny nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity, zkušenosti ze širokého použití u lidské populace nepotvrzují žádnou souvislost mezi používáním hydrochlorothiazidu a nárůstem počtu nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Hypromelosa

Oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Červený a žlutý oxid železitý

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet; 1 blistr se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet; 2 blistry se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet; 4 blistry se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet; 6 blisterů se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet; 7 blisterů se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu; 7 blisterů s 8 x 1 potahovanou tabletou, každá tableta v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/06/369/011-016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2007

Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg irbesartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 89,5 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Broskvová, bikonvexní, oválná tableta, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2876 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (t.j. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz bod 4.5).

Porucha ledvin: vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti: u starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Dětsí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není doporučen pro podávání dětem a mladistvým vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha jater, biliární cirhóza a cholestáza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjimech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: je-li Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nelze podávat pacientům s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům s poruchou jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenzní léčivé přípravky působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. U diabetiků může tedy být nutná změna dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů s diuretickou terapií je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může naopak způsobit hyperkalémii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetu mellitu. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky. Deficit chloridů bývá mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Lithium: kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným

CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může dojít k zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulin): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Kolestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměníčů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, je někdy nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a následně upravit dávkování vápníku;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamid, metotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhých a třetích trimestrů těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o

podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy procházejí placentární bariérou a objevují se v pupečníkové krvi. Mohou u plodu způsobit snížení placentární perfuze, poruchy rovnováhy elektrolytů a možná i ostatní reakce, které se vyskytují u dospělých. U plodů matek užívajících thiazidy byly popsány případy novorozenecké trombocytopenie, nebo fetální nebo novorozenecké žloutenky. Vzhledem k tomu, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorthiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS během kojení, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by tuto schopnost ovlivňoval. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích, ve kterých bylo 898 pacientů s hypertenzí léčeno různými dávkami (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorthiazidu).

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení*

<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení

	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

* Četnost pro nežádoucí účinky zaznamenané u spontánních hlášení je udaná jako "není známo"

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
---	-------------	-----------------

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu (bez ohledu na vztah k léčivému přípravku)

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopenie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce,

		vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatric disorders:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové (spasmy) a/nebo zhoršit srdeční arytmie při současném podávání digitálních glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázou-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů

a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání bloádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24-hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mmHg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 100%. Při měření manžetovým tonometrem během návštěvy v ordinaci dosahoval u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68% maximálního účinku a u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76% maximálního účinku. Tento 24-hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Účinnost a bezpečnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (*SeDBP*) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8-týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58% mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13% bylo ≥ 65 let a pouze 2% pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12%) pacientů byli diabetici, 34% mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5% účastníků.

Primárním cílem této studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl SeDBP upraven (SeDBP < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2%) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo SeDBP v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2% pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 176/113 mmHg v každé léčebné skupině a po pěti týdnech byl pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8-týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6% pacientů na kombinaci a u 0% pacientů na monoterapii a závrať u 2,8% pacientů na kombinaci a u 3,1% pacientů na monoterapii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 - 80% a hydrochlorothiazidu 50 - 80%. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96%, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68% a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě ($< 20\%$). V jedné studii byly u hypertoniců zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 - 85% radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují,

že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61% perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha ledvin: u pacientů s poruchou ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$ se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid: potenciální toxicita kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po perorálním podání byla hodnocena na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné toxikologické nálezy relevantní k terapeutickému použití u člověka. Následující změny, pozorované na potkanech a makacích, kterým byla podávána kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid v dávkách 10/10 a 90/90 mg/kg/den, byly rovněž zaznamenány při podávání jednoho z léčivých přípravků samostatně a/nebo byly důsledkem poklesu krevního tlaku (žádné signifikantní toxikologické interakce nebyly pozorovány).

- změny na ledvinách, charakterizované mírným vzestupem sérové urey a kreatininu a hyperplazie/hypertrofií juxtaglomerulárního aparátu, které jsou přímým důsledkem interakce irbesartanu s renin-angiotensin-aldosteronovým systémem
- mírný pokles v hodnotách erytrocytů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit)
- barevné změny žaludku, vředy a ložiskové nekrózy žaludeční sliznice byly pozorovány u několika potkanů v šestiměsíční toxikologické studii s irbesartanem v dávce 90 mg/kg/den, hydrochlorothiazidem v dávce 90 mg/kg/den a kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid v dávce 10/10 mg/kg/den. U makaků tyto změny pozorovány nebyly.
- pokles draslíku v séru způsobený hydrochlorothiazidem. Tomuto poklesu se částečně zabránilo podáváním v kombinaci s irbesartanem.

Většina výše uvedených účinků je zjevně důsledkem farmakologické aktivity irbesartanu (blokádou angiotensinu-II-indukované inhibice uvolňování reninu se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytuje se rovněž u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu. Nezdá se, že by tyto nálezy byly relevantní pro terapeutické použití kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid u člověka.

Při podávání kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o negativním vlivu samostatně podávaného irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu na fertilitu zvířat nebo lidí, nebyly příslušné studie pro kombinaci na zvířatech prováděny. Nicméně je známo, že jiný antagonist angiotensinu-II ovlivňuje při podávání zvířatům v monoterapii parametry fertility. Obdobné výsledky byly nalezeny u této látky i při podávání v nižších dávkách v kombinaci s hydrochlorothiazidem.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Irbesartan: při použití klinicky relevantních dávek nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo ovlivnění cílových orgánů. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu ($\geq 250 \text{ mg/kg/den}$ u potkanů a $\geq 100 \text{ mg/kg/den}$ u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Velmi vysoké dávky ($\geq 500 \text{ mg/kg/den}$) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi

tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg/den, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by při terapeutickém dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných páneviček, hydroureter a podkožní edémy) u fetů potkanů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časně resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly.

Hydrochlorothiazid: ačkoli byly v některých experimentálních modelech nalezeny nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity, zkušenosti ze širokého použití u lidské populace nepotvrzují žádnou souvislost mezi používáním hydrochlorothiazidu a nárůstem počtu nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Hypromelosa

Oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Červený a žlutý oxid železitý

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet; 1 blistr se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet; 2 blistry se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet; 4 blistry se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet; 6 blisterů se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet; 7 blisterů se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu; 7 blisterů s 8 x 1 potahovanou tabletou, každá tableta v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/06/369/017-022

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2007

Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg irbesartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 53,3 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová, bikonvexní, oválná tableta, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2788 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (t.j. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz bod 4.5).

Porucha ledvin: vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti: u starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Dětsí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není doporučen pro podávání dětem a mladistvým vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1) nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha jater, biliární cirhóza a cholestáza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjimech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: je-li Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nelze podávat pacientům s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientům s poruchou jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenzní léčivé přípravky působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. U diabetiků může tedy být nutná změna dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů s diuretickou terapií je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může naopak způsobit hyperkalémii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetu mellitu. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky. Deficit chloridů bývá mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Lithium: kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z precitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Kombinace lithia a přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným

CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může dojít k zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulin): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Kolestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, je někdy nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a následně upravit dávkování vápníku;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamid, metotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhých a třetích trimestrů těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o

podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Thiazidy procházejí placentární bariérou a objevují se v pupečníkové krvi. Mohou u plodu způsobit snížení placentární perfuze, poruchy rovnováhy elektrolytů a možná i ostatní reakce, které se vyskytují u dospělých. U plodů matek užívajících thiazidy byly popsány případy novorozenecké trombocytopenie, nebo fetální nebo novorozenecké žloutenky. Vzhledem k tomu, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorthiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS během kojení, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by tuto schopnost ovlivňoval. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorthiazid:

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích, ve kterých bylo 898 pacientů s hypertenzí léčeno různými dávkami (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorthiazidu).

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení*

<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení

	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

* Četnost pro nežádoucí účinky zaznamenané u spontánních hlášení je udaná jako "není známo"

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
---	-------------	-----------------

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu (bez ohledu na vztah k léčivému přípravku)

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopenie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce,

		vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatric disorders:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové (spasmy) a/nebo zhoršit srdeční arytmiu při současném podávání digitálních glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů

a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání bloádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24-hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mmHg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg 100%. Při měření manžetovým tonometrem během návštěvy v ordinaci dosahoval u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68% maximálního účinku a u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76% maximálního účinku. Tento 24-hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Účinnost a bezpečnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (*SeDBP*) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8-týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58% mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13% bylo ≥ 65 let a pouze 2% pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12%) pacientů byli diabetici, 34% mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5% účastníků.

Primárním cílem této studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl SeDBP upraven (SeDBP < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2%) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo SeDBP v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2% pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 176/113 mmHg v každé léčebné skupině a po pěti týdnech byl pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8-týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6% pacientů na kombinaci a u 0% pacientů na monoterapii a závrať u 2,8% pacientů na kombinaci a u 3,1% pacientů na monoterapii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 - 80% a hydrochlorothiazidu 50 - 80%. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96%, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68% a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě ($< 20\%$). V jedné studii byly u hypertoniců zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 - 85% radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují,

že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61% perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha ledvin: u pacientů s poruchou ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$ se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid: potenciální toxicita kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po perorálním podání byla hodnocena na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné toxikologické nálezy relevantní k terapeutickému použití u člověka. Následující změny, pozorované na potkanech a makacích, kterým byla podávána kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid v dávkách 10/10 a 90/90 mg/kg/den, byly rovněž zaznamenány při podávání jednoho z léčivých přípravků samostatně a/nebo byly důsledkem poklesu krevního tlaku (žádné signifikantní toxikologické interakce nebyly pozorovány).

- změny na ledvinách, charakterizované mírným vzestupem sérové urey a kreatininu a hyperplazie/hypertrofiie juxtaglomerulárního aparátu, které jsou přímým důsledkem interakce irbesartanu s renin-angiotensin-aldosteronovým systémem
- mírný pokles v hodnotách erytrocytů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit)
- barevné změny žaludku, vředy a ložiskové nekrózy žaludeční sliznice byly pozorovány u několika potkanů v šestiměsíční toxikologické studii s irbesartanem v dávce 90 mg/kg/den, hydrochlorothiazidem v dávce 90 mg/kg/den a kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid v dávce 10/10 mg/kg/den. U makaků tyto změny pozorovány nebyly.
- pokles draslíku v séru způsobený hydrochlorothiazidem. Tomuto poklesu se částečně zabránilo podáváním v kombinaci s irbesartanem.

Většina výše uvedených účinků je zjevně důsledkem farmakologické aktivity irbesartanu (blokádá angiotensinu-II-indukované inhibice uvolňování reninu se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytuje se rovněž u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu. Nezdá se, že by tyto nálezy byly relevantní pro terapeutické použití kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid u člověka.

Při podávání kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o negativním vlivu samostatně podávaného irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu na fertilitu zvířat nebo lidí, nebyly příslušné studie pro kombinaci na zvířatech prováděny. Nicméně je známo, že jiný antagonist angiotensinu-II ovlivňuje při podávání zvířatům v monoterapii parametry fertility. Obdobné výsledky byly nalezeny u této látky i při podávání v nižších dávkách v kombinaci s hydrochlorothiazidem.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Irbesartan: při použití klinicky relevantních dávek nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo ovlivnění cílových orgánů. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu ($\geq 250 \text{ mg/kg/den}$ u potkanů a $\geq 100 \text{ mg/kg/den}$ u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Velmi vysoké dávky ($\geq 500 \text{ mg/kg/den}$) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi

tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg/den, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by při terapeutickém dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných páneviček, hydroureter a podkožní edémy) u fetů potkanů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časně resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly.

Hydrochlorothiazid: ačkoli byly v některých experimentálních modelech nalezeny nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity, zkušenosti ze širokého použití u lidské populace nepotvrzují žádnou souvislost mezi používáním hydrochlorothiazidu a nárůstem počtu nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Předbobtnalý škrob

Oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Červený a žlutý oxid železitý

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3350

Červený a černý oxid železitý

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet; 1 blistr se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet; 2 blistry se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet; 4 blistry se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet; 6 blisterů se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet; 7 blisterů se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu; 7 blisterů s 8 x 1 potahovanou tabletou, každá tableta v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/06/369/023-028

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2007

Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue,
Fawdon
Newcastle Upon Tyne,
Tyne & Wear NE3 3TT
Velká Británie

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE

▪ PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

▪ PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

▪ DALŠÍ PODMÍNKY

Cyklus PSURů přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je v souladu s referenčním přípravkem, KARVEZIDE, pokud není specifikováno jinak.

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán ve verzi 3.0 uvedené v modulu 1.8.1. žádosti o registraci předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlorothiazid 12,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tableta:

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlorothiazid 12,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tableta:

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlorothiazid 12,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-84-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tablet:

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlorothiazid 12,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-84-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tablet:

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlorothiazid 25 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-84-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tablet:

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívat
3. Jak se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVAT

Neužívejte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Vás lékař zjistí, že máte **trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Zvláštní opatření při použití přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je zapotřebí
Řekněte svému lékaři, pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:

- jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- jestliže máte **problémy se srdcem**
- jestliže máte **problémy s játry**
- jestliže máte **cukrovku**
- jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže **máte podstoupit jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bez přímého dohledu svého lékaře.

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky nebo inzulin)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti nebo léky používané při zánětu kloubů.

Užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s jídlem a pitím

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Není pravděpodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktosu. Řekl-li Vám lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře, než začnete tento lék užívat.

3. JAK SE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Obvyklá dávka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je jedna nebo dvě tablety denně. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkně dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihned kontaktujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS byly:

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Četnost výskytu těchto účinků není známa. Tyto nežádoucí účinky jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku.

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byla hlášena také bolest na hrudi.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nevyhnutné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, stíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy

s plícemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plících; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna tableta přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, předbobtnalý kukuřičný škrob, červený a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vypadá a co obsahuje toto balení

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety jsou broskvové barvy, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2775 na straně druhé.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 56 a 98 tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dodávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francie

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Velká Británie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francie

Přípavek již není registrován

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 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 50

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)810 410 500

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívat
3. Jak se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVAT

Neužívejte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Vás lékař zjistí, že máte **trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Zvláštní opatření při použití přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je zapotřebí
Řekněte svému lékaři, pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:

- jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- jestliže máte **problémy se srdcem**
- jestliže máte **problémy s játry**
- jestliže máte **cukrovku**
- jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže **máte podstoupit jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bez přímého dohledu svého lékaře.

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky nebo inzulin)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti nebo léky používané při zánětu kloubů.

Užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s jídlem a pitím

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Není pravděpodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktosu. Řekl-li Vám lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře, než začnete tento lék užívat.

3. JAK SE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Obvyklá dávka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je jedna tableta denně. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkne dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihned kontaktujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS byly:

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Četnost výskytu těchto účinků není známa. Tyto nežádoucí účinky jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku.

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byla hlášena také bolest na hrudi.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nevyhnutné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, stíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy

s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna tableta přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnešium-stearát, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, předbobtnalý kukuřičný škrob, červený a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vypadá a co obsahuje toto balení

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety jsou broskvové barvy, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2776 na straně druhé.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 56 a 98 tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dodávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francie

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Velká Británie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francie

Přípavek již není registrován

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 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 50

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)810 410 500

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívat
3. Jak se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVAT

Neužívejte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Vás lékař zjistí, že máte **trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Zvláštní opatření při použití přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je zapotřebí
Řekněte svému lékaři, pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:

- jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- jestliže máte **problémy s ledvinami nebo máte transplantované ledviny**
- jestliže máte **problémy se srdcem**
- jestliže máte **problémy s játry**
- jestliže máte **cukrovku**
- jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte. (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže máte podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bez přímého dohledu svého lékaře.

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky nebo inzulin)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti nebo léky používané při zánětu kloubů.

Užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s jídlem a pitím

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Není pravděpodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktosu. Řekl-li Vám lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře, než začnete tento lék užívat.

3. JAK SE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Obvyklá dávka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je jedna nebo dvě tablety denně. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pokračoval(a), dokud Vás lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkně dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihned kontaktujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS byly:

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Četnost výskytu těchto účinků není známa. Tyto nežádoucí účinky jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku.

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byla hlášena také bolest na hrudi.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nevyhnutné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, stíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy

s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna potahovaná tableta přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žlutý oxid železitý, karnaubský vosk.

Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vypadá a co obsahuje toto balení

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg potahované tablety jsou broskvové, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2875 na straně druhé.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg potahované tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 56, 84 a 98 potahovaných tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dodávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francie

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Velká Británie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francie

Přípavek již není registrován

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 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 50

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)810 410 500

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívat
3. Jak se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVAT

Neužívejte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Váš lékař zjistí, že máte **trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Zvláštní opatření při použití přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je zapotřebí
Řekněte svému lékaři, pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:

- jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- jestliže máte **problémy s ledvinami nebo máte transplantované ledviny**
- jestliže máte **problémy se srdcem**
- jestliže máte **problémy s játry**
- jestliže máte **cukrovku**
- jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte. (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže máte podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bez přímého dohledu svého lékaře.

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky nebo inzulin)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti nebo léky používané při zánětu kloubů.

Užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s jídlem a pitím

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Není pravděpodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktosu. Řekl-li Vám lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře, než začnete tento lék užívat.

3. JAK SE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Obvyklá dávka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je jedna tableta denně. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkně dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihned kontaktujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS byly:

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Četnost výskytu těchto účinků není známa. Tyto nežádoucí účinky jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku.

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byla hlášena také bolest na hrudi.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nevyhnutné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, stíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy

s plícemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plících; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna potahovaná tableta přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žlutý oxid železitý, karnaubský vosk.

Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vypadá a co obsahuje toto balení

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg potahované tablety jsou broskvové, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2876 na straně druhé.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg potahované tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 56, 84 a 98 potahovaných tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francie

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Velká Británie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francie

Přípavek již není registrován

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 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 50

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)810 410 500

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívat
3. Jak se Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVAT

Neužívejte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Vás lékař zjistí, že máte **trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Zvláštní opatření při použití přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je zapotřebí
Řekněte svému lékaři, pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:

- jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- jestliže máte **problémy s ledvinami nebo máte transplantované ledviny**
- jestliže máte **problémy se srdcem**
- jestliže máte **problémy s játry**
- jestliže máte **cukrovku**
- jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte. (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže máte podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bez přímého dohledu svého lékaře.

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky nebo inzulin)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti nebo léky používané při zánětu kloubů.

Užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS s jídlem a pitím

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Podávání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Není pravděpodobné, že by Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktosu. Řekl-li Vám lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře, než začnete tento lék užívat.

3. JAK SE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Obvyklá dávka přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je jedna tableta denně. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Způsob podání

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkně dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihned kontaktujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS byly:

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Četnost výskytu těchto účinků není známa. Tyto nežádoucí účinky jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku.

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byla hlášena také bolest na hrudi.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nevyhnutně pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, stíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy

s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna potahovaná tableta přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3350, červený, žlutý a černý oxid železitý, předbobtnalý škrob, karnaubský vosk.

Jak přípravek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vypadá a co obsahuje toto balení

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg potahované tablety jsou růžové, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2788 na straně druhé.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg potahované tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 56, 84 a 98 potahovaných tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francie

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Velká Británie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francie

Přípavek již není registrován

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 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 50

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)810 410 500

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován