

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

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

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

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

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

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

Senyvi žmonės. Tokiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozės keisti nereikia.

Vaikai. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojama skirti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą yra nedaug.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų darinams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas, inksto persodinimas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

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

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

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

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Cukriniu diabetu sergantiems ligoniams gali prireikti keisti insulino ar geriamųjų preparatų nuo diabeto dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas.

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu

ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

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

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

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

Cholestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

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

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

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

Tiazidai prasiskverbia per placentos barjerą ir patenka į virkštelės kraujotaką. Jie gali bloginti placentos perfuziją, sutrikdyti vaisiaus elektrolitų pusiausvyrą ir tikriausiai sukelti kitokias suaugusiems žmonėms pasireiškiančias reakcijas. Motinų, tiazidais gydytų nėštumo metu, naujagimiams buvo trombocitopenijos atvejų, vaisiui ir naujagimiams - geltos atvejų. Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse yra hidrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymo laikotarpis

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau, atsižvelgiant į Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS farmakodinamines savybes, nėra tikėtinas. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 898 hipertenzija sergantiems ligoniams, gydytiems įvairiomis vaistinio preparato dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg irbesartano ir hidrochlorotiazido), pasireiškusias nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis patenkinamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusias ir spontaniniuose pranešimuose* aprašytas nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys

<i>ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni: Nedažni: Dažnis nežinomas:	pykinimas ar vėmimas viduriavimas dispepsija, sutrikęs skonio jautimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni: Dažnis nežinomas:	sutrikęs šlapinimasis inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	galūnių patinimas sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdymas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hepatitas, kepenų funkcijos sutrikimas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido
* Spontaniniuose pranešimuose aprašytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas kaip „dažnis nežinomas“		

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

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

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
--	----------	-------------------

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (nepriklausomai nuo ryšio su vaistiniu preparatu)

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, inkstų funkcijos

<i>sutrikimai</i>		<i>sutrikimas</i>
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas - C09DA04.

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

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

negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujyje serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

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

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

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

reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento *CYP2C9*. Izofermento *CYP3A4* įtaka yra silpna. Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas. Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta. Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

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

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

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

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

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

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

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

Hidrochlorotiazidas. Nors kai kurių genotoksinio ir karcinogeninio poveikio tyrimų rezultatai buvo įtartini, bet didelė žmonių gydymo hidrochlorotiazidu patirtis ryšio tarp hidrochlorotiazido vartojimo ir navikų atsiradimo nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių; 1 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėje plokštelė, kurioje yra 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės; 2 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės; 4 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės po 8 x 1 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/369/001-005

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2007 m. sausio 19 d. /

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

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

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

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

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

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

Senyvi žmonės. Tokiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozės keisti nereikia.

Vaikai. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojama skirti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą yra nedaug.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas, inksto persodinimas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

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

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

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

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Cukriniu diabetu sergantiems ligoniams gali prireikti keisti insulino ar geriamųjų preparatų nuo diabeto dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas.

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kaip ir bet kokių kitų diuretikų, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

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

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

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

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujyje serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąją hiperparatiroidizmą. Prieš priešskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti. Tiazidai gali greičiau išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

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

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

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

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

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

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu

ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

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

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

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

Cholestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

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

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

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

Tiazidai prasiskverbia per placentos barjerą ir patenka į virkštelės kraujotaką. Jie gali bloginti placentos perfuziją, sutrikdyti vaisiaus elektrolitų pusiausvyrą ir tikriausiai sukelti kitokias suaugusiems žmonėms pasireiškiančias reakcijas. Motinų, tiazidais gydytų nėštumo metu, naujagimiams buvo trombocitopenijos atvejų, vaisiui ir naujagimiams - geltos atvejų. Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse yra hidrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymo laikotarpis

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau, atsižvelgiant į Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS farmakodinamines savybes, nėra tikėtinas. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 898 hipertenzija sergantiems ligoniams, gydytiems įvairiomis vaistinio preparato dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg irbesartano ir hidrochlorotiazido), pasireiškusias nepageidaujamos reakcijas.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis patenkinamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusias ir spontaniniuose pranešimuose* aprašytas nepageidaujamos reakcijas

<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys

<i>ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni: Nedažni: Dažnis nežinomas:	pykinimas ar vėmimas viduriavimas dispepsija, sutrikęs skonio jautimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni: Dažnis nežinomas:	sutrikęs šlapinimasis inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	galūnių patinimas sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdymas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hepatitas, kepenų funkcijos sutrikimas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido
* Spontaniniuose pranešimuose aprašytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas kaip „dažnis nežinomas“		

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

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

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
--	----------	-------------------

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (nepriklausomai nuo ryšio su vaistiniu preparatu)

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, inkstų funkcijos

<i>sutrikimai</i>		<i>sutrikimas</i>
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas - C09DA04.

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

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

negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujyje serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

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

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

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

reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento *CYP2C9*. Izofermento *CYP3A4* įtaka yra silpna. Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas. Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta. Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

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

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

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

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

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

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

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

Hidrochlorotiazidas. Nors kai kurių genotoksinio ir karcinogeninio poveikio tyrimų rezultatai buvo įtartini, bet didelė žmonių gydymo hidrochlorotiazidu patirtis ryšio tarp hidrochlorotiazido vartojimo ir navikų atsiradimo nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių; 1 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėje plokštelė, kurioje yra 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės; 2 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės; 4 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės po 8 x 1 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/369/006-010

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2007 m. sausio 19 d. /

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

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

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

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

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

Senyvi žmonės. Tokiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozės keisti nereikia.

Vaikai. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojama skirti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą yra nedaug.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų darinams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas, inksto persodinimas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

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

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

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

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Cukriniu diabetu sergantiems ligoniams gali prireikti keisti insulino ar geriamųjų preparatų nuo diabeto dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas.

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kaip ir bet kokių kitų diuretikų, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu

ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

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

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

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

Cholestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

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

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

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

Tiazidai prasiskverbia per placentos barjerą ir patenka į virkštelės kraujotaką. Jie gali bloginti placentos perfuziją, sutrikdyti vaisiaus elektrolitų pusiausvyrą ir tikriausiai sukelti kitokias suaugusiems žmonėms pasireiškiančias reakcijas. Motinų, tiazidais gydytų nėštumo metu, naujagimiams buvo trombocitopenijos atvejų, vaisiui ir naujagimiams - geltos atvejų. Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse yra hidrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymo laikotarpis

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau, atsižvelgiant į Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS farmakodinamines savybes, nėra tikėtinas. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 898 hipertenzija sergantiems ligoniams, gydytiems įvairiomis vaistinio preparato dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg irbesartano ir hidrochlorotiazido), pasireiškusias nepageidaujamos reakcijas.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis patenkinamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusias ir spontaniniuose pranešimuose* aprašytas nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatiniazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpinimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys

<i>ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni: Nedažni: Dažnis nežinomas:	pykinimas ar vėmimas viduriavimas dispepsija, sutrikęs skonio jautimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni: Dažnis nežinomas:	sutrikęs šlapinimasis inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	galūnių patinimas sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, berimasis, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hepatitas, kepenų funkcijos sutrikimas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido
* Spontaniniuose pranešimuose aprašytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas kaip „dažnis nežinomas“		

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

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

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
--	----------	-------------------

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (nepriklausomai nuo ryšio su vaistiniu preparatu)

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas,

<i>Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	seilių liaukų uždegimas, apetito stoka intersticinis nefritas, inkstų funkcijos sutrikimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas - C09DA04.

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

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio

angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

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

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

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau

pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Vyresnio amžiaus žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir $C_{\max}$ buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna. Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas. Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapine doze vartojančiam žmogui, nepastebėta. Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

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

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

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

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

Irbesartanas. Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminį ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydomąją dozę, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi. Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingoms triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas. Nors kai kurių genotoksinio ir karcinogeninio poveikio tyrimų rezultatai buvo įtartini, bet didelė žmonių gydymo hidrochlorotiazidu patirtis ryšio tarp hidrochlorotiazido vartojimo ir navikų atsiradimo nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys:

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

Tabletės plėvelė:

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių; 1 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės; 2 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės; 4 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės; 6 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės po 8 x 1 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/369/011-016

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2007 m. sausio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

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

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

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

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

Senyvi žmonės. Tokiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozės keisti nereikia.

Vaikai. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojama skirti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą yra nedaug.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų dariniais (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas, inksto persodinimas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

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

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

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

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Cukriniu diabetu sergantiems ligoniams gali prireikti keisti insulino ar geriamųjų preparatų nuo diabeto dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas.

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu

ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

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

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

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

Cholestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

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

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

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

Tiazidai prasiskverbia per placentos barjerą ir patenka į virkštelės kraujotaką. Jie gali bloginti placentos perfuziją, sutrikdyti vaisiaus elektrolitų pusiausvyrą ir tikriausiai sukelti kitokias suaugusiems žmonėms pasireiškiančias reakcijas. Motinų, tiazidais gydytų nėštumo metu, naujagimiams buvo trombocitopenijos atvejų, vaisiui ir naujagimiams - geltos atvejų. Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse yra hidrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymo laikotarpis

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau, atsižvelgiant į Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS farmakodinamines savybes, nėra tikėtinas. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 898 hipertenzija sergantiems ligoniams, gydytiems įvairiomis vaistinio preparato dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg irbesartano ir hidrochlorotiazido), pasireiškusias nepageidaujamos reakcijas.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis patenkinamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusias ir spontaniniuose pranešimuose* aprašytas nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatiniazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpinimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys

<i>ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni: Nedažni: Dažnis nežinomas:	pykinimas ar vėmimas viduriavimas dispepsija, sutrikęs skonio jautimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni: Dažnis nežinomas:	sutrikęs šlapinimasis inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	galūnių patinimas sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hepatitas, kepenų funkcijos sutrikimas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido
* Spontaniniuose pranešimuose aprašytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas kaip „dažnis nežinomas“		

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

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

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
--	----------	-------------------

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (nepriklausomai nuo ryšio su vaistiniu preparatu)

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas,

<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	seilių liaukų uždegimas, apetito stoka intersticinis nefritas, inkstų funkcijos sutrikimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas - C09DA04.

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

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio

angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

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

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

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau

pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Vyresnio amžiaus žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir $C_{\max}$ buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna. Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas. Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapine doze vartojančiam žmogui, nepastebėta. Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

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

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

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

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

Irbesartanas. Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminį ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydomąją dozę, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi. Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingsiems triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas. Nors kai kurių genotoksinio ir karcinogeninio poveikio tyrimų rezultatai buvo įtartini, bet didelė žmonių gydymo hidrochlorotiazidu patirtis ryšio tarp hidrochlorotiazido vartojimo ir navikų atsiradimo nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys:

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

Tabletės plėvelė:

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių; 1 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės; 2 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės; 4 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės; 6 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės po 8 x 1 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/369/017-022

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2007 m. sausio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.

Pagalbinė medžiaga:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

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

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

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

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

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

Senyvi žmonės. Tokiems pacientams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozės keisti nereikia.

Vaikai. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojama skirti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą yra nedaug.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių) arba kitiems sulfamidų dariniais (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas, inksto persodinimas. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

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

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

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

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Cukriniu diabetu sergantiems ligoniams gali prireikti keisti insulino ar geriamųjų preparatų nuo diabeto dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas.

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu

ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokių derinių reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

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

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

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

Cholestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

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

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

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

Tiazidai prasiskverbia per placentos barjerą ir patenka į virkštelės kraujotaką. Jie gali bloginti placentos perfuziją, sutrikdyti vaisiaus elektrolitų pusiausvyrą ir tikriausiai sukelti kitokias suaugusiems žmonėms pasireiškiančias reakcijas. Motinų, tiazidais gydytų nėštumo metu, naujagimiams buvo trombocitopenijos atvejų, vaisiui ir naujagimiams - geltos atvejų. Kadangi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletėse yra hidrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymo laikotarpis

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau, atsižvelgiant į Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS farmakodinamines savybes, nėra tikėtinas. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 898 hipertenzija sergantiems ligoniams, gydytiems įvairiomis vaistinio preparato dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg irbesartano ir hidrochlorotiazido), pasireiškusias nepageidaujamos reakcijas.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis patenkinamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusias ir spontaniniuose pranešimuose* aprašytas nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatiniazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpinimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys

<i>ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni: Nedažni: Dažnis nežinomas:	pykinimas ar vėmimas viduriavimas dispepsija, sutrikęs skonio jautimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni: Dažnis nežinomas:	sutrikęs šlapinimasis inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni: Dažnis nežinomas:	galūnių patinimas sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hepatitas, kepenų funkcijos sutrikimas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido
* Spontaniniuose pranešimuose aprašytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas kaip „dažnis nežinomas“		

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

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

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
--	----------	-------------------

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (nepriklausomai nuo ryšio su vaistiniu preparatu)

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas,

<i>Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	seilių liaukų uždegimas, apetito stoka intersticinis nefritas, inkstų funkcijos sutrikimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas - C09DA04.

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

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio

angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

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

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

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau

pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Vyresnio amžiaus žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir $C_{\max}$ buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna. Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas. Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapine doze vartojančiam žmogui, nepastebėta. Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

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

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

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

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

Irbesartanas. Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminį ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydomąją dozę, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi. Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingsiems triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas. Nors kai kurių genotoksinio ir karcinogeninio poveikio tyrimų rezultatai buvo įtartini, bet didelė žmonių gydymo hidrochlorotiazidu patirtis ryšio tarp hidrochlorotiazido vartojimo ir navikų atsiradimo nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys:

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

Tabletės plėvelė:

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių; 1 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės; 2 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės; 4 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės; 6 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio lizdinės plokštelės po 14 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės; 7 PVC, PVDC ir aliuminio perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės po 8 x 1 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/369/023-028

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2007 m. sausio 19 d. /

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

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

Pakuotės lapelyje turi būti nurodyta gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

▪ TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Receptinis vaistinis preparatas.

▪ SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Duomenys nebūtinai.

▪ KITOS SĄLYGOS

Kol nebus nustatyta kitaip, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas (PASP) bus pateikiamas kartu su susijusio preparato KARVEZIDE PASP.

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas, prieš tiekiant į rinką ir kol vaistinis preparatas bus rinkoje, privalo užtikrinti farmakologinio budrumo sistemą ir jos funkcionavimą, kaip aprašyta rinkodaros teisės bylos 1.8.1. modulio 3.0 versijoje.

Vaistinis preparatas neparegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės:

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės:

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės:

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės:

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės:

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. INFORMACINIS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg / 12,5 mg tabletės
Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Kita informacija

1. KAS YRA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagai;
- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) hidrochlorotiazidui arba bet kuriems iš sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džiūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas ar per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų ar insulino).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių preparatų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo ar artrito.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistinį preparatą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagas
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje yra laktozės. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių angliavandenių (pvz., laktozės), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. KAIP VARTOTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Įprasta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paros dozė yra 1 arba 2 tabletės. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Vartojimo būdas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozę

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 100*):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 1 000*):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patekimo į rinką

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis nežinomas. Šie nepageidaujami reiškiniai yra: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas.

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas ir krūtinės skausmas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio kaupimą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos

odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po "Tinka iki" ar raidžių „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Vienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas, magnio stearatas, koloidinis silicio hidratuotas dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172).

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu "2775".

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 vienadozes lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Jungtinė Karalystė

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Vengrija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg / 12,5 mg tabletės
Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Kita informacija

1. KAS YRA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagai;
- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) hidrochlorotiazidui arba bet kuriems iš sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džiūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas ar per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų ar insulino).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių preparatų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo ar artrito.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistinį preparatą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagas
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje yra laktozės. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių angliavandenių (pvz., laktozės), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. KAIP VARTOTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Įprasta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paros dozė yra 1 tabletė. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Vartojimo būdas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozę

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 100*):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 1 000*):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patekimo į rinką

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis nežinomas. Šie nepageidaujami reiškiniai yra: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas.

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas ir krūtinės skausmas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio kaupimą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos

odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po "Tinka iki" ar raidžių „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Vienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas, magnio stearatas, koloidinis silicio hidratuotas dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172).

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu "2776".

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 vienadozes lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Jungtinė Karalystė

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Vengrija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Kita informacija

1. KAS YRA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagai;
- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) hidrochlorotiazidui arba bet kuriems iš sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulis, burnos džiūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas ar per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų ar insulino).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių preparatų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo ar artrito.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistinį preparatą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagas
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje yra laktozės. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių angliavandenių (pvz., laktozės), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. KAIP VARTOTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Įprasta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paros dozė yra 1 arba 2 tabletės. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Vartojimo būdas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozę

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 100*):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 1 000*):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patekimo į rinką

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis nežinomas. Šie nepageidaujami reiškiniai yra: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas.

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas ir krūtinės skausmas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydymas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos

odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po "Tinka iki" ar raidžių „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Vienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai, karnaubo vaškas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu "2875".

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56, 84 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 vienadozes lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Jungtinė Karalystė

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Vengrija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Kita informacija

1. KAS YRA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagai;
- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) hidrochlorotiazidui arba bet kuriems iš sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulis, burnos džiūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas ar per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų ar insulino).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių preparatų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo ar artrito.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistinį preparatą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagas
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje yra laktozės. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių angliavandenių (pvz., laktozės), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. KAIP VARTOTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Įprasta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paros dozė yra 1 tabletė. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Vartojimo būdas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozę

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 100*):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 1 000*):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patekimo į rinką

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis nežinomas. Šie nepageidaujami reiškiniai yra: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas.

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas ir krūtinės skausmas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydymas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio kaupimą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos

odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po "Tinka iki" ar raidžių „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Vienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai, karnaubo vaškas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu "2876".

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56, 84 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 vienadozes lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Jungtinė Karalystė

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Vengrija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės
Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kaip vartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Kita informacija

1. KAS YRA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagai;
- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) hidrochlorotiazidui arba bet kuriems iš sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis).

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulis, burnos džiūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas ar per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų ar insulino).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių preparatų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo ar artrito.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimas su maistu ir gėrimais

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistinį preparatą vietoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS medžiagas
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtyje yra laktozės. Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių angliavandenių (pvz., laktozės), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

3. KAIP VARTOTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Įprasta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paros dozė yra 1 tabletė. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Vartojimo būdas

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Pavartojus per didelę Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS dozę

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 100*):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojiui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (*pasireiškė nuo 1 iki 10 pacientų iš 1 000*):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojiui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS patekimo į rinką

Šių šalutinių reiškinių pasireiškimo dažnis nežinomas. Šie nepageidaujami reiškiniai yra: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas.

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas ir krūtinės skausmas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio kaupimą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos

odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po "Tinka iki" ar raidžių „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Vienoje Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3350, raudonasis, geltonasis ir juodasis geležies oksidai, pregelifikuotas krakmolos, karnaubo vaškas.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu "2788".

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56, 84 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 vienadozes lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Jungtinė Karalystė

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Vengrija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas