

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna (irbesartan) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgviela:

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

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

4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

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

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

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

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

Gados vecākiem pacientiem: gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva nav jāpielāgo.

Pediatrikie pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, kādu no preparāta sastāvdaļām (skatīt apakšpunktu 6.1) vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6).
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Pacienti ar cukura diabētu var būt nepieciešams pielāgot insulīna vai perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devas. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisa holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

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

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāļi aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

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

Litijs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (skatīt apakšpunktu 4.5).

Antidopinga tests: hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

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

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

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

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

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstējamu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šis medicīniskais produkts satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība. Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

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

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

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

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

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

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

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

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

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

Tiazīdi šķērso placentāro barjeru un nokļūst nabassaites asinīs. Tie var izraisīt samazinātu placentas apasiņošanu, elektrolītu līdzsvara traucējumus auglim un, iespējams, citas reakcijas, kas radās pieaugušajiem. Pēc tiazīdu terapijas mātei ziņots par jaundzimušā trombocitopēnijas vai augļa vai jaundzimušā dzeltes gadījumiem. Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Zīdīšana:

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz šo spēju. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija:

1. tabulā uzskaitītas novērotās blakusparādības, kas fiksētas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos, kuros 898 pacienti ar hipertensiju saņēma dažādas devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg irbesartāna/hidrohlortiazīda).

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

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos*

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
	Bieži:	urinēšanas traucējumi

<i>traucējumi:</i>	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk: Nav zināmi:	pietūkušas ekstremitātes artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	Hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	Pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	Nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

*Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas pēc spontānajiem ziņojumiem, aprakstīts kā „nav zināmi”.

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS iespējamās arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
---	--------	--------------

3. tabula: Blakusparādības (neņemot vērā saistību ar medicīnisko produktu), par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt apakšpunktu 4.4), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūska)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas

<i>sistēmas bojājumi:</i>		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	Drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

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

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

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II antagonisti, kombinācijas
ATĶ kods: C09DA04.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kā sākumterapijas efektivitāte un drošība smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar

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

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

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

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

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

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

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

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme. Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā

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

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Irbesartāns/hidrohlortiazīds: irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pētiņiem līdz 6 mēnešus ilgajos pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas. Žurkām un makaka sugas pētiņiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanās (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

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

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

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

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

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

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

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

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

Hidrohlortiazīds: lai gan dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei, plaša hidrohlortiazīda lietošanas pieredze cilvēkam neliecina par saistību starp tā lietošanu un jaunveidojumu pastiprinātu rašanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm; 1 plāksnīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 28 tabletēm; 2 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 tabletēm; 4 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 98 tabletēm; 7 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 x 1 tabletēm; 7 plāksnītes ar 8 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/06/369/001-005

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī
Pēdējā pārreģistrācija:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartan) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgviela:

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

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

4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

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

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

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

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

Gados vecākiem pacientiem: gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva nav jāpielāgo.

Pediatrikie pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, kādu no preparāta sastāvdaļām (skatīt apakšpunktu 6.1) vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6).
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Pacienti ar cukura diabētu var būt nepieciešams pielāgot insulīna vai perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devas. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisa holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

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

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāļi aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

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

Litijs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (skatīt apakšpunktu 4.5).

Antidopinga tests: hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

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

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

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

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

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstējamu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šis medicīniskais produkts satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmērīgas serumā: lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmērīgas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība. Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

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

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

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

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

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

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

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

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

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

Tiazīdi šķērso placentāro barjeru un nokļūst nabassaites asinīs. Tie var izraisīt samazinātu placentas apasiņošanu, elektrolītu līdzsvara traucējumus auglim un, iespējams, citas reakcijas, kas radās pieaugušajiem. Pēc tiazīdu terapijas mātei ziņots par jaundzimušā trombocitopēnijas vai augļa vai jaundzimušā dzeltes gadījumiem. Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Zīdīšana:

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz šo spēju. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija:

1. tabulā uzskaitītas novērotās blakusparādības, kas fiksētas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos, kuros 898 pacienti ar hipertensiju saņēma dažādas devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg irbesartāna/hidrohlortiazīda).

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

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānos ziņojumos*

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas</i>	Bieži	urinēšanas traucējumi

<i>traucējumi:</i>	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk: Nav zināmi:	pietūkušas ekstremitātes artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	Hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	Pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	Nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas
*Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas pēc spontānajiem ziņojumiem, aprakstīts kā „nav zināmi”.		

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
---	--------	--------------

3. tabula: Blakusparādības (neņemot vērā saistību ar medicīnisko produktu), par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt apakšpunktu 4.4), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūska)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas

<i>sistēmas bojājumi:</i>		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	Drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

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

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

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II antagonisti, kombinācijas
ATĶ kods: C09DA04.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kā sākumterapijas efektivitāte un drošība smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (*DASS*) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar

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

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

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

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

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

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

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

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme. Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā

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

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Irbesartāns/hidrohlortiazīds: irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pētiņiem līdz 6 mēnešus ilgajos pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas. Žurkām un makaka sugas pētiņiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanās (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

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

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

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

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

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

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

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

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

Hidrohlortiazīds: lai gan dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei, plaša hidrohlortiazīda lietošanas pieredze cilvēkam neliecina par saistību starp tā lietošanu un jaunveidojumu pastiprinātu rašanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm; 1 plāksnīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 28 tabletēm; 2 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 tabletēm; 4 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 98 tabletēm; 7 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kastīte ar 56 x 1 tabletēm; 7 plāksnītes ar 8 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/06/369/006-010

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī
Pēdējā pārreģistrācija:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna (irbesartan) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgviela:

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

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

4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

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

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

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

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

Gados vecākiem pacientiem: gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva nav jāpielāgo.

Pediatrikie pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, kādu no preparāta sastāvdaļām (skatīt apakšpunktu 6.1) vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6).
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Pacienti ar cukura diabētu var būt nepieciešams pielāgot insulīna vai perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devas. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisa holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

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

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāļi aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

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

Litijs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (skatīt apakšpunktu 4.5).

Antidopinga tests: hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

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

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

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

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

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstējamu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsaņem alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šis medicīniskais produkts satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība. Līdzīgi kā tas ir ar AKF inhibitoriem, arī angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

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

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

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

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

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

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

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

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

Tiazīdi šķērso placentāro barjeru un nokļūst nabassaites asinīs. Tie var izraisīt samazinātu placentas apasiņošanu, elektrolītu līdzsvara traucējumus auglim un, iespējams, citas reakcijas, kas radās pieaugušajiem. Pēc tiazīdu terapijas mātei ziņots par jaundzimušā trombocitopēnijas vai augļa vai jaundzimušā dzeltes gadījumiem. Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Zīdīšana:

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz šo spēju. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija:

1. tabulā uzskaitītas novērotās blakusparādības, kas fiksētas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos, kuros 898 pacienti ar hipertensiju saņēma dažādas devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg irbesartāna/hidrohlortiazīda).

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

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos*

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrijs līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urīnēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk: Nav zināmi:	pietūkušas ekstremitātes artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	Hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas
*Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas pēc spontānajiem ziņojumiem, aprakstīts kā „nav zināmi”.		

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
---	--------	--------------

3. tabula: Blakusparādības (neņemot vērā saistību ar medicīnisko produktu), par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt apakšpunktu 4.4), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības:</i>	Nav zināmi:	respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūska)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un</i>	Nav zināmi:	drudzis

<i>reakcijas ievadīšanas vietā:</i>		
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

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

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

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II antagonisti, kombinācijas.
ATĶ kods: C09DA04.

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

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

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

izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

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

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

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

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

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

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kā sākumterapijas efektivitāte un drošība smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti

titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

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

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

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

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

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

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

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme. Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Irbesartāns/hidrohlortiazīds: irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pētiņiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas. Žurkām un makaka sugas pētiņiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

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

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

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

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

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

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

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

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

Hidrohlortiazīds: lai gan dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei, plaša hidrohlortiazīda lietošanas pieredze cilvēkam neliecina par saistību starp tā lietošanu un jaunveidojumu pastiprinātu rašanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols 3000

Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

Karnauba vasks

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm; 1 plāksnīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 tabletēm; 2 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 tabletēm; 4 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 84 tabletēm; 6 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 tabletēm; 7 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 tabletes, 7 plāksnītes ar 8 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/06/369/011-016

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī
Pēdējā pārreģistrācija:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartan) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgviela:

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

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

4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

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

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

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

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

Gados vecākiem pacientiem: gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva nav jāpielāgo.

Pediatrikie pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, kādu no preparāta sastāvdaļām (skatīt apakšpunktu 6.1) vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6).
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Pacienti ar cukura diabētu var būt nepieciešams pielāgot insulīna vai perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devas. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisa holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

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

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāļi aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

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

Litijs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (skatīt apakšpunktu 4.5).

Antidopinga tests: hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

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

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

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

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

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šis medicīniskais produkts satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība. Līdzīgi kā tas ir ar AKF inhibitoriem, arī angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

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

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

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

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

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

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

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

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

Tiazīdi šķērso placentāro barjeru un nokļūst nabassaites asinīs. Tie var izraisīt samazinātu placentas apasiņošanu, elektrolītu līdzsvara traucējumus auglim un, iespējams, citas reakcijas, kas radās pieaugušajiem. Pēc tiazīdu terapijas mātei ziņots par jaundzimušā trombocitopēnijas vai augļa vai jaundzimušā dzeltes gadījumiem. Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Zīdīšana:

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz šo spēju. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija:

1. tabulā uzskaitītas novērotās blakusparādības, kas fiksētas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos, kuros 898 pacienti ar hipertensiju saņēma dažādas devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg irbesartāna/hidrohlortiazīda).

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

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos*

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrijs līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urīnēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk: Nav zināmi:	pietūkušas ekstremitātes artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	Hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

*Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas pēc spontānajiem ziņojumiem, aprakstīts kā „nav zināmi”.

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
---	--------	--------------

3. tabula: Blakusparādības (neņemot vērā saistību ar medicīnisko produktu), par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt apakšpunktu 4.4), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības:</i>	Nav zināmi:	respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūska)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un</i>	Nav zināmi:	drudzis

<i>reakcijas ievadīšanas vietā:</i>		
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

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

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

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II antagonisti, kombinācijas.
ATĶ kods: C09DA04.

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

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

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

izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

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

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

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

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

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

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kā sākumterapijas efektivitāte un drošība smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti

titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

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

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

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

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

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

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

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme. Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Irbesartāns/hidrohlortiazīds: irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pētiņiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas. Žurkām un makaka sugas pētiņiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

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

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

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

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

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

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

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

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

Hidrohlortiazīds: lai gan dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei, plaša hidrohlortiazīda lietošanas pieredze cilvēkam neliecina par saistību starp tā lietošanu un jaunveidojumu pastiprinātu rašanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols 3000

Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

Karnauba vasks

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm; 1 plāksnīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 tabletēm; 2 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 tabletēm; 4 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 84 tabletēm; 6 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 tabletēm; 7 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 tabletes, 7 plāksnītes ar 8 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/06/369/017-022

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī
Pēdējā pārreģistrācija:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartan) un 25 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazide).

Palīgviela:

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

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

4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

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

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

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

Ja nepieciešams, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

Gados vecākiem pacientiem: gados vecākiem pacientiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva nav jāpielāgo.

Pediatrikie pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, kādu no preparāta sastāvdaļām (skatīt apakšpunktu 6.1) vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6).
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Nieru artērijas stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nierēs artērijas stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir ≥ 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Pacienti ar cukura diabētu var būt nepieciešams pielāgot insulīna vai perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devas. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisa holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

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

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāļi aizstājēji vienlaikus ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.5).

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

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

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

Litijs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (skatīt apakšpunktu 4.5).

Antidopinga tests: hidrohlortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

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

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

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

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

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstējamu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šis medicīniskais produkts satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība. Līdzīgi kā tas ir ar AKF inhibitoriem, arī angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šādu kombināciju jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

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

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētikām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

Alkohols: var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

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

Kolestiramīns un kolestipola sveķi: hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

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

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

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestru, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

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

Tiazīdi šķērso placentāro barjeru un nokļūst nabassaites asinīs. Tie var izraisīt samazinātu placentas apasiņošanu, elektrolītu līdzsvara traucējumus auglim un, iespējams, citas reakcijas, kas radās pieaugušajiem. Pēc tiazīdu terapijas mātei ziņots par jaundzimušā trombocitopēnijas vai augļa vai jaundzimušā dzeltes gadījumiem. Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

Zīdīšana:

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz šo spēju. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija:

1. tabulā uzskaitītas novērotās blakusparādības, kas fiksētas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos, kuros 898 pacienti ar hipertensiju saņēma dažādas devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg irbesartāna/hidrohlortiazīda).

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

1. tabula: Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos*

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrijs līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urīnēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot izolētus nieru funkciju traucējumu gadījumus riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk: Nav zināmi:	pietūkušas ekstremitātes artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	Hiperkaliēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas
*Biežums nevēlamām blakusparādībām, kas atklātas pēc spontānajiem ziņojumiem, aprakstīts kā „nav zināmi”.		

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS komponentiem.

2. tabula: Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
---	--------	--------------

3. tabula: Blakusparādības (neņemot vērā saistību ar medicīnisko produktu), par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt apakšpunktu 4.4), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības:</i>	Nav zināmi:	respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūska)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un</i>	Nav zināmi:	drudzis

<i>reakcijas ievadīšanas vietā:</i>		
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

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

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

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II antagonisti, kombinācijas.
ATĶ kods: C09DA04.

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

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

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

izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

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

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

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

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

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

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

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kā sākumterapijas efektivitāte un drošība smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 110 mmHg) tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlajā pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti

titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

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

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

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

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

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

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

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme. Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Irbesartāns/hidrohlortiazīds: irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pētiņiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas. Žurkām un makaka sugas pētiņiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

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

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

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

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

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

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

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

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

Hidrohlortiazīds: lai gan dažos eksperimentālos modeļos iegūti nedroši pierādījumi genotoksiskai vai kancerogēniskai ietekmei, plaša hidrohlortiazīda lietošanas pieredze cilvēkam neliecina par saistību starp tā lietošanu un jaunveidojumu pastiprinātu rašanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Preželatinizēta ciete

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols 3350

Dzelzs oksīdi, sarkanais un melnais

Karnauba vasks

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 14 tabletēm; 1 plāksnīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 tabletēm; 2 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 tabletēm; 4 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 84 tabletēm; 6 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 tabletēm; 7 plāksnītes ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 tabletes, 7 plāksnītes ar 8 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/06/369/023-028

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmoreiz reģistrēts: 2007.gada 19.janvārī
Pēdējā pārreģistrācija:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

Zāles vairs nav reģistrētas

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS PSUR cikls ir saskaņots ar krusteniskās atsauces produktu KARVEZIDE, ja nav norādīts citādi.

Farmakovigilances sistēma

Pirms produkta nokļūšanas tirgū un tik ilgi, kamēr produkts tiek tirgots, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina farmakovigilances sistēma un tās darbība, kā tas aprakstīts reģistrācijas apliecības pieteikuma 3.0 versijas 1.8.1. modulī.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

14-28-56-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

56 x 1 tabletes:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

14-28-56-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

56 x 1 tabletes:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

14-28-56-84-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

56 x 1 tabletes:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

14-28-56-84-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

56 x 1 tabletes:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna un 25 mg hidrohlortiazīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tabletes
Irbesartan/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

14-28-56-84-98 tabletes:

P
O
T
C
Pk
S
Sv

56 x 1 tabletes:

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletes
irbesartan/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. PIRMS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS LIETOŠANAS

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļu,
- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus.
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- ja Jums ir **smagi aknu** vai **nieru darbības traucējumi**,
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**,
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot bērni un pusaudži (jaunāki par 18 g.v.).

Īpaša piesardzība, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nepieciešama šādos gadījumos: Ziņojiet ārstam, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**,

- ja Jums ir **sirds slimība**,
- ja Jums ir **aknu slimība**,
- ja Jums ir **cukura diabēts**,
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*).
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā paaugstinās asinsspiediens).

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**,
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību,
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti,
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pret diabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus vai insulīnu).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus vai zāles artrīta ārstēšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Svarīga informācija par kādu no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļām
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vienmēr lietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva ir viena vai divas tabletes dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6-8 nedēļas pēc ārstēšanās sākšanas.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 1000)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reģistrācijas

Šo blakusparādību biežums nav zināms. Šīs blakusparādības ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums.

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir novērotas arī sāpes krūtīs.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas;

siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagra.

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT <IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS>

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur

- Aktivās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Pārējās sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172).

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2775 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Lielbritānija

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungārija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī instrukcija akceptēta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletes
irbesartan/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. PIRMS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS LIETOŠANAS

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļu,
- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus.
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- ja Jums ir **smagi aknu** vai **nieru darbības traucējumi**,
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**,
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot bērni un pusaudži (jaunāki par 18 g.v.).

Īpaša piesardzība, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nepieciešama šādos gadījumos: Ziņojiet ārstam, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**,

- ja Jums ir **sirds slimība**,
- ja Jums ir **aknu slimība**,
- ja Jums ir **cukura diabēts**,
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*).
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā paaugstinās asinsspiediens).

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**,
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību,
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti,
- ja Jums **veiks operāciju** vai **dos anestēzijas līdzekļus**.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pret diabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus vai insulīnu).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus vai zāles artrīta ārstēšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Svarīga informācija par kādu no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļām
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vienmēr lietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6-8 nedēļas pēc ārstēšanās sākšanas.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 1000)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reģistrācijas

Šo blakusparādību biežums nav zināms. Šīs blakusparādības ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums.

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir novērotas arī sāpes krūtīs.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas;

siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT <IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS>

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur

- Aktivās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Pārējās sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172).

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2776 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Lielbritānija

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungārija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī instrukcija akceptēta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
irbesartan/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. PIRMS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS LIETOŠANAS

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļu,
- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- ja Jums ir **smagi aknu** vai **nieru darbības traucējumi**,
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**,
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot bērni un pusaudži (jaunāki par 18 g.v.).

Īpaša piesardzība, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nepieciešama šādos gadījumos: Ziņojiet ārstam, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**,

- ja Jums ir **sirds slimība**,
- ja Jums ir **aknu slimības**,
- ja Jums ir **cukura diabēts**,
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*),
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens).

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**,
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību,
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti,
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopīnga testa rezultātu.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pret diabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus vai insulīnu).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus vai zāles artrīta ārstēšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Svarīga informācija par kādu no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļām
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vienmēr lietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva ir viena vai divas tabletes dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 1000)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reģistrācijas

Šo blakusparādību biežums nav zināms. Šīs blakusparādības ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums.

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir novērotas arī sāpes krūtīs.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas;

siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur

- Aktivās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Pārējās sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais, karmūba vasks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltensārts, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespiedumu vienā pusē un numuru 2875 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 56, 84 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Lielbritānija

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungārija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Šī instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
irbesartan/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. PIRMS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS LIETOŠANAS

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļu,
- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- ja Jums ir **smagi aknu** vai **nieru darbības traucējumi**,
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**,
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot bērni un pusaudži (jaunāki par 18 g.v.).

Īpaša piesardzība, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nepieciešama šādos gadījumos: Ziņojiet ārstam, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**,

- ja Jums ir **sirds slimība**,
- ja Jums ir **aknu slimības**,
- ja Jums ir **cukura diabēts**,
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*),
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens).

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**,
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību,
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti,
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopīnga testa rezultātu.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pret diabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus vai insulīnu).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus vai zāles artrīta ārstēšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Svarīga informācija par kādu no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļām
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vienmēr lietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 1000)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrijs līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reģistrācijas

Šo blakusparādību biežums nav zināms. Šīs blakusparādības ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums.

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir novērotas arī sāpes krūtīs.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas;

siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Pārējās sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais, karmūba vasks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltensārts, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespiedumu vienā pusē un numuru 2876 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 56, 84 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Lielbritānija

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungārija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Šī instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes
irbesartan/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas
3. Kā lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.

2. PIRMS IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS LIETOŠANAS

Nelietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļu,
- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- ja Jums ir **smagi aknu** vai **nieru darbības traucējumi**,
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**,
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot bērni un pusaudži (jaunāki par 18 g.v.).

Īpaša piesardzība, lietojot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nepieciešama šādos gadījumos: Ziņojiet ārstam, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**,

- ja Jums ir **sirds slimība**,
- ja Jums ir **aknu slimības**,
- ja Jums ir **cukura diabēts**,
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*),
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens).

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**,
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību,
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti,
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Diurētiskie līdzekļi, kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pret diabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus vai insulīnu).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, vai lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus vai zāles artrīta ārstēšanai.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vietā lietot kādas citas zāles. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

Svarīga informācija par kādu no Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sastāvdaļām
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vienmēr lietojiet Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Devas

Ieteicamā Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Lietošanas veids

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

Ja esat lietojis Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērniem nevajadzētu lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, ziņoja par šādām blakusparādībām:

Biežas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Retākas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 1000)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Blakusparādības, kuras novērotas pēc Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS reģistrācijas

Šo blakusparādību biežums nav zināms. Šīs blakusparādības ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums.

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir novērotas arī sāpes krūtīs.

Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidruma uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas;

siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagra.

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.
- Pārējās sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3350, dzelzs oksīdi, sarkanais, dzeltenais un melnais, preželatinizēta ciete, karnauba vasks.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ārējais izskats un iepakojums:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir rozā, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2788 otrā pusē.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru plāksnītēs pa 14, 28, 56, 84 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Lielbritānija

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungārija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Šī instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas