

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient:

Fiecare comprimat conține lactoză 26,65 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

De culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 27/5 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente. Se poate recomanda creșterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan și hidroclorotiazidă).

Când este adecvat, din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinațiile fixe:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de populație, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți: nu se recomandă utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1) sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară; hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului, creatininei și acidului uric. Nu există experiență privind administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu transplant renal recent. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Efecte metabolice și endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. La pacienții diabetici, poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conținută de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electrolitelor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolența, neliniștea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliti și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5). Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate induce o reacție pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoza a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacții de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UV artificiale.

Sarcina: Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul și hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranță în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu și blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție de volum și există risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepția cazurilor în care depleția de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. De aceea, asocierea dintre litiu și Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kaliemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții

cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insuline): poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

Digitalice: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

Antiinflamatoare nesteroidiene: la unii pacienți, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină): efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină): efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă;

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

Săruri de calciu: diureticele tiazidice pot crește concentrațiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentrațiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tiazidele traversează bariera placentară și apar în sângele din cordonul ombilical. Ele pot produce scăderea perfuziei placentare, dezechilibre electrolitice la făt și, probabil, alte reacții descrise la adulți. S-au raportat cazuri de trombocitopenie neonatală sau icter fetal sau neonatal, în cazurile în care mamele au urmat un tratament cu tiazide. Deoarece conține hidroclorotiazidă, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă:

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo, în care 898 de pacienți hipertensivi au primit doze variate (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg și 300 mg/25 mg irbesartan/hidroclorotiazidă).

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane*

<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	mictiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	oboseală
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sângelui:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

* Frecvența reacțiilor adverse descoperite prin raportările spontane este descrisă ca “necunoscută”.

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
--	----------------------	-----------------

Tabelul 3: Reacții adverse (indiferent de relația cu medicamentul) raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență	dezechilibru electrolitic (inclusiv
----------------------------------	--------------	-------------------------------------

	necunoscută:	hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn

Reacțiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creșterea dozei de hidroclorotiazidă.

4.9 Supradoză

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate sunt inducerea de vărsături și/sau lavajul gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism și reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleție de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu este hemodializabil. Nu s-a stabilit proporția în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații, codul ATC: C09DA04

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist eficace și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT_1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT_1 , indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT_1) determină creșterea concentrațiilor plasmatice de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron. Concentrațiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienții fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și, totodată, metabolizează bradikinina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienții insuficient controlați terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puțin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienți) sugerează că pacienții care nu sunt controlați terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La acești pacienți, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 și, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3-6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă,

administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferența dintre efectul înaintea dozei următoare și efectul maxim al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare și efectul maxim, măsurate cu un manșon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% și 76% pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, respectiv Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim și sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiții de siguranță și eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienții care nu sunt suficient controlați terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1-2 săptămâni de tratament și este maxim la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menținut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidențiat nici pentru irbesartan și nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Răspunsul la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu depinde de vârstă și sex. Ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul este administrat în asociere cu doze mici de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienților de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienților de alte rase.

Într-un studiu cu durată de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice ≥ 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg și crescute treptat dozele sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani și numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienți au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie și afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanți.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienți a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci și șapte la sută (47,2%) dintre pacienții tratați cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie ($p = 0,0005$). În fiecare grup de tratament, media valorilor inițiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă și de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan ($p < 0,0001$).

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și,

respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Irbesartanul și hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală și nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60-80%, iar a hidroclorotiazidei de 50-80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă apare după 1,5-2 ore pentru irbesartan și după 1-2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție al irbesartanului este de 53-93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatică, iar volumul aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartanul are o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 și 600 mg. S-a observat o creștere mai puțin lineară a absorbției orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157-176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se obțin după 3 zile de la inițierea unui tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC și C_{max} ale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecții vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 și 15 ore.

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare și oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studii *in vitro* evidențiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil. Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doză orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică și se excretă prin laptele matern.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creștere de până la 21 de ore a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă: toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om. Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța *Macacus*;
- scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Nu s-a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potențialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Irbesartan: nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile nonclinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Studiile cu irbesartan efectuate la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă: cu toate că în câteva modele experimentale s-au găsit dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen, experiența îndelungată cu hidroclorotiazidă la om nu a demonstrat nicio asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Amidon de porumb pregelatinizat
Oxid roșu și galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate; card cu 1 blister din PVC/PVDC/Aluminiu a 14 comprimate.
Cutie cu 28 comprimate; card cu 2 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate.
Cutie cu 56 comprimate; card cu 4 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate.
Cutie cu 98 comprimate; card cu 7 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate.
Cutie cu 56 x 1 comprimate, card cu 7 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 8 comprimate.

Este posibil ca nu toate marimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/369/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient:

Fiecare comprimat conține lactoză 65,8 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

De culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2776 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Această asocieră în doză fixă este indicată la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente. Se poate recomanda creșterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan și hidroclorotiazidă).

Când este adecvat, din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinațiile fixe:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de populație, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți: nu se recomandă utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1) sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară; hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului, creatininei și acidului uric. Nu există experiență privind administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu transplant renal recent. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Efecte metabolice și endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. La pacienții diabetici, poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de colesterol și trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conținută de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electrolitelor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolența, neliniștea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliti și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5). Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate induce o reacție pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoza a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacții de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UV artificiale.

Sarcina: Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul și hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranță în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu și blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție de volum și există risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepția cazurilor în care depleția de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. De aceea, asocierea dintre litiu și Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kalemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții

cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insuline): poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

Digitalice: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

Antiinflamatoare nesteroidiene: la unii pacienți, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină): efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină): efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă;

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

Săruri de calciu: diureticele tiazidice pot crește concentrațiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentrațiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tiazidele traversează bariera placentară și apar în sângele din cordonul ombilical. Ele pot produce scăderea perfuziei placentare, dezechilibre electrolitice la făt și, probabil, alte reacții descrise la adulți. S-au raportat cazuri de trombocitopenie neonatală sau icter fetal sau neonatal, în cazurile în care mamele au urmat un tratament cu tiazide. Deoarece conține hidroclorotiazidă, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă:

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo, în care 898 de pacienți hipertensivi au primit doze variate (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg și 300 mg/25 mg irbesartan/hidroclorotiazidă).

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane*

<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	oboseală
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sângelui:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

* Frecvența reacțiilor adverse descoperite prin raportările spontane este descrisă ca "necunoscută".

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
--	----------------------	-----------------

Tabelul 3: Reacții adverse (indiferent de relația cu medicamentul) raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență	dezechilibru electrolitic (inclusiv
----------------------------------	--------------	-------------------------------------

	necunoscută:	hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn

Reacțiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creșterea dozei de hidroclorotiazidă.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate sunt inducerea de vărsături și/sau lavajul gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism și reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleție de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu este hemodializabil. Nu s-a stabilit proporția în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații, codul ATC: C09DA04

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist eficace și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatice de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron. Concentrațiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienții fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și, totodată, metabolizează bradikinina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienții insuficient controlați terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puțin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienți) sugerează că pacienții care nu sunt controlați terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La acești pacienți, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 și, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3-6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă,

administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferența dintre efectul înaintea dozei următoare și efectul maxim al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare și efectul maxim, măsurate cu un manșon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% și 76% pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, respectiv Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim și sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiții de siguranță și eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienții care nu sunt suficient controlați terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1-2 săptămâni de tratament și este maxim la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menținut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidențiat nici pentru irbesartan și nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Răspunsul la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu depinde de vârstă și sex. Ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul este administrat în asociere cu doze mici de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienților de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienților de alte rase.

Într-un studiu cu durată de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice ≥ 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg și crescute treptat dozele sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani și numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienți au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie și afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanți.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienți a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci și șapte la sută (47,2%) dintre pacienții tratați cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie ($p = 0,0005$). În fiecare grup de tratament, media valorilor inițiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă și de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan ($p < 0,0001$).

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și,

respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Irbesartanul și hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală și nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60-80%, iar a hidroclorotiazidei de 50-80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă apare după 1,5-2 ore pentru irbesartan și după 1-2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție al irbesartanului este de 53-93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatică, iar volumul aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartanul are o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 și 600 mg. S-a observat o creștere mai puțin lineară a absorbției orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157-176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se obțin după 3 zile de la inițierea unui tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC și C_{max} ale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecții vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 și 15 ore.

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare și oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidențiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil. Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doză orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică și se excretă prin laptele matern.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creștere de până la 21 de ore a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă: toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om. Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța *Macacus*;
- scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Nu s-a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potențialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Irbesartan: nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile nonclinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Studiile cu irbesartan efectuate la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă: cu toate că în câteva modele experimentale s-au găsit dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen, experiența îndelungată cu hidroclorotiazidă la om nu a demonstrat nicio asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Amidon de porumb pregelatinizat
Oxid roșu și galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate; card cu 1 blister din PVC/PVDC/Aluminiu a 14 comprimate.
Cutie cu 28 comprimate; card cu 2 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate.
Cutie cu 56 comprimate; card cu 4 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate.
Cutie cu 98 comprimate; card cu 7 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate.
Cutie cu 56 x 1 comprimate, card cu 7 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 8 comprimate.

Este posibil ca nu toate marimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/369/006-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 38,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2875 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creșterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan și hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinațiile fixe:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de populație, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți: nu se recomandă utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1) sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară; hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului, creatininei și acidului uric. Nu există experiență privind administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu transplant renal recent. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Efecte metabolice și endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. La pacienții diabetici, poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de colesterol și trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conținută de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electrolitelor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolența, neliniștea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliti și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5). Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate induce o reacție pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoza a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacții de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UV artificiale.

Sarcina: Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul și hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranță în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu și blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție de volum și există risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepția cazurilor în care depleția de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Litiu: În timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. De aceea, asocierea dintre litiu și Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kalemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții

cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insuline): poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

Digitalice: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

Antiinflamatoare nesteroidiene: la unii pacienți, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină): efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină): efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă;

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

Săruri de calciu: diureticele tiazidice pot crește concentrațiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentrațiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tiazidele traversează bariera placentară și apar în sângele din cordonul ombilical. Ele pot produce scăderea perfuziei placentare, dezechilibre electrolitice la făt și, probabil, alte reacții descrise la adulți. S-au raportat cazuri de trombocitopenie neonatală sau icter fetal sau neonatal, în cazurile în care mamele au urmat un tratament cu tiazide. Deoarece conține hidroclorotiazidă, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă:

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo, în care 898 de pacienți hipertensivi au primit doze variate (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg și 300 mg/25 mg irbesartan/hidroclorotiazidă).

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane*

<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	oboseală
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sângelui:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

* Frecvența reacțiilor adverse descoperite prin raportările spontane este descrisă ca "necunoscută".

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
--	----------------------	-----------------

Tabelul 3: Reacții adverse (indiferent de relația cu medicamentul) raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență	dezechilibru electrolitic (inclusiv
----------------------------------	--------------	-------------------------------------

	necunoscută:	hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reații anafilactice, necroliză epidermică toxică, angite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, micoză
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn

Reacțiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creșterea dozei de hidroclorotiazidă.

4.9 Supradoză

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate sunt inducerea de vărsături și/sau lavajul gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism și reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleție de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme

musculare și/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu este hemodializabil. Nu s-a stabilit proporția în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații, codul ATC: C09DA04

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist eficace și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT_1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT_1 , indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei-II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT_1) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Concentrațiile plasmatiche ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienții fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și, totodată, metabolizează bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatiche a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienții insuficient controlați terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puțin 6,1 mm Hg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mm Hg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienți) sugerează că pacienții care nu sunt controlați terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La acești pacienți, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 și, respectiv, 8,3 mm Hg).

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la

administrare). Efectele maxime apar la 3-6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mm Hg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferența dintre efectul înaintea dozei următoare și efectul maxim al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare și efectul maxim, măsurate cu un manșon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% și 76% pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, respectiv Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim și sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiții de siguranță și eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienții care nu sunt suficient controlați terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1-2 săptămâni de tratament și este maxim la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menținut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidențiat nici pentru irbesartan și nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Răspunsul la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu depinde de vârstă și sex. Ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul este administrat în asociere cu doze mici de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienților de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienților de alte rase.

Într-un studiu cu durată de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice ≥ 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg și crescute treptat dozele sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani și numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienți au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie și afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanți.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienți a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci și șapte la sută (47,2%) dintre pacienții tratați cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie ($p = 0,0005$). În fiecare grup de tratament, media valorilor inițiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă și de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan ($p < 0,0001$).

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de

tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Irbesartanul și hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală și nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60-80%, iar a hidroclorotiazidei de 50-80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă apare după 1,5-2 ore pentru irbesartan și după 1-2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție al irbesartanului este de 53-93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatică, iar volumul aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartanul are o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 și 600 mg. S-a observat o creștere mai puțin lineară a absorbției orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157-176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se obțin după 3 zile de la începutul unui tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC și C_{max} ale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecții vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 și 15 ore.

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare și oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidențiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil. Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doză orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică și se excretă prin laptele matern.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creștere de până la 21 de ore a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă: toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om. Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecință directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuță *Macacus*;
- scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Nu s-a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potențialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Irbesartan: nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile nonclinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Studiile cu irbesartan efectuate la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă: cu toate că în câteva modele experimentale s-au găsit dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen, experiența îndelungată cu hidroclorotiazidă la om nu a demonstrat nicio asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipermeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3000

Oxizi roșu și galben de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate; card cu 1 blister din PVC/PVDC/Aluminiu a 14 comprimate filmate.

Cutie cu 28 comprimate filmate; card cu 2 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 56 comprimate filmate; card cu 4 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 84 comprimate filmate; card cu 6 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 98 comprimate filmate, card cu 7 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate, card cu 7 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 8 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

{BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/369/011-016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Ianuarie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 89,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2876 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creșterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan și hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinațiile fixe:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de populație, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți: nu se recomandă utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1) sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară; hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului, creatininei și acidului uric. Nu există experiență privind administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu transplant renal recent. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Efecte metabolice și endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. La pacienții diabetici, poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conținută de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliților plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolența, neliniștea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5). Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate induce o reacție pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoza a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacții de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UV artificiale.

Sarcina: Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul și hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranță în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu și blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție de volum și există risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepția cazurilor în care depleția de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Litiu: În timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. De aceea, asocierea dintre litiu și Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kalemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții

cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insuline): poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

Digitalice: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

Antiinflamatoare nesteroidiene: la unii pacienți, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină): efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină): efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă;

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

Săruri de calciu: diureticele tiazidice pot crește concentrațiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentrațiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tiazidele traversează bariera placentară și apar în sângele din cordonul ombilical. Ele pot produce scăderea perfuziei placentare, dezechilibre electrolitice la făt și, probabil, alte reacții descrise la adulți. S-au raportat cazuri de trombocitopenie neonatală sau icter fetal sau neonatal, în cazurile în care mamele au urmat un tratament cu tiazide. Deoarece conține hidroclorotiazidă, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă:

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo, în care 898 de pacienți hipertensivi au primit doze variate (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg și 300 mg/25 mg irbesartan/hidroclorotiazidă).

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane*

<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	oboseală
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sângelui:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

* Frecvența reacțiilor adverse descoperite prin raportările spontane este descrisă ca “necunoscută”.

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
--	----------------------	-----------------

Tabelul 3: Reacții adverse (indiferent de relația cu medicamentul) raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență	dezechilibru electrolitic (inclusiv
----------------------------------	--------------	-------------------------------------

	necunoscută:	hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, micoză
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn

Reacțiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creșterea dozei de hidroclorotiazidă.

4.9 Supradoză

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate sunt inducerea de vărsături și/sau lavajul gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism și reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleție de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme

musculare și/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu este hemodializabil. Nu s-a stabilit proporția în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații, codul ATC: C09DA04

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist eficace și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT_1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT_1 , indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei-II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT_1) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Concentrațiile plasmatiche ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienții fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și, totodată, metabolizează bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatiche a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienții insuficient controlați terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puțin 6,1 mm Hg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mm Hg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienți) sugerează că pacienții care nu sunt controlați terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La acești pacienți, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 și, respectiv, 8,3 mm Hg).

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la

administrare). Efectele maxime apar la 3-6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mm Hg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferența dintre efectul înaintea dozei următoare și efectul maxim al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare și efectul maxim, măsurate cu un manșon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% și 76% pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, respectiv Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim și sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiții de siguranță și eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienții care nu sunt suficient controlați terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1-2 săptămâni de tratament și este maxim la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menținut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidențiat nici pentru irbesartan și nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Răspunsul la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu depinde de vârstă și sex. Ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul este administrat în asociere cu doze mici de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienților de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienților de alte rase.

Într-un studiu cu durată de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice ≥ 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg și crescute treptat dozele sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani și numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienți au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie și afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanți.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienți a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci și șapte la sută (47,2%) dintre pacienții tratați cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie ($p = 0,0005$). În fiecare grup de tratament, media valorilor inițiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă și de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan ($p < 0,0001$).

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de

tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Irbesartanul și hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală și nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60-80%, iar a hidroclorotiazidei de 50-80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă apare după 1,5-2 ore pentru irbesartan și după 1-2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție al irbesartanului este de 53-93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatică, iar volumul aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartanul are o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 și 600 mg. S-a observat o creștere mai puțin lineară a absorbției orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157-176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se obțin după 3 zile de la începutul unui tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC și C_{max} ale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecții vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 și 15 ore.

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare și oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidențiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil. Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doză orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică și se excretă prin laptele matern.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creștere de până la 21 de ore a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă: toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om. Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecință directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuță *Macacus*;
- scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Nu s-a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potențialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Irbesartan: nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile nonclinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Studiile cu irbesartan efectuate la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă: cu toate că în câteva modele experimentale s-au găsit dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen, experiența îndelungată cu hidroclorotiazidă la om nu a demonstrat nicio asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipermeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3000

Oxizi roșu și galben de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate; card cu 1 blister din PVC/PVDC/Aluminiu a 14 comprimate filmate.

Cutie cu 28 comprimate filmate; card cu 2 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 56 comprimate filmate; card cu 4 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 84 comprimate filmate; card cu 6 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 98 comprimate filmate, card cu 7 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate, card cu 7 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 8 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

{BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/369/017-022

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Ianuarie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 53,3 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Roz, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2788 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creșterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan și hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinațiile fixe:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de populație, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți: nu se recomandă utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1) sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară; hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatică a potasiului, creatininei și acidului uric. Nu există experiență privind administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu transplant renal recent. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Efecte metabolice și endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. La pacienții diabetici, poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de colesterol și trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conținută de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electrolitelor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolența, neliniștea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliti și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5). Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate induce o reacție pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacții de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UV artificiale.

Sarcina: Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatăată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul și hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranță în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu și blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție de volum și există risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepția cazurilor în care depleția de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Litiu: În timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. De aceea, asocierea dintre litiu și Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kalemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții

cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insuline): poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

Digitalice: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

Antiinflamatoare nesteroidiene: la unii pacienți, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină): efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină): efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă;

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

Săruri de calciu: diureticele tiazidice pot crește concentrațiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentrațiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tiazidele traversează bariera placentară și apar în sângele din cordonul ombilical. Ele pot produce scăderea perfuziei placentare, dezechilibre electrolitice la făt și, probabil, alte reacții descrise la adulți. S-au raportat cazuri de trombocitopenie neonatală sau icter fetal sau neonatal, în cazurile în care mamele au urmat un tratament cu tiazide. Deoarece conține hidroclorotiazidă, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă:

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo, în care 898 de pacienți hipertensivi au primit doze variate (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg și 300 mg/25 mg irbesartan/hidroclorotiazidă).

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane*

<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	mictiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	oboseală
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sângelui:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

* Frecvența reacțiilor adverse descoperite prin raportările spontane este descrisă ca “necunoscută”.

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
--	----------------------	-----------------

Tabelul 3: Reacții adverse (indiferent de relația cu medicamentul) raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență	dezechilibru electrolitic (inclusiv
----------------------------------	--------------	-------------------------------------

	necunoscută:	hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroză epidermică toxică, angite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, micoză
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn

Reacțiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creșterea dozei de hidroclorotiazidă.

4.9 Supradoză

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate sunt inducerea de vărsături și/sau lavajul gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism și reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleție de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme

musculare și/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu este hemodializabil. Nu s-a stabilit proporția în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații, codul ATC: C09DA04

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist eficace și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT_1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT_1 , indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei-II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT_1) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Concentrațiile plasmatiche ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienții fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă ECA (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și, totodată, metabolizează bradikinina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatiche a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienții insuficient controlați terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puțin 6,1 mm Hg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mm Hg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienți) sugerează că pacienții care nu sunt controlați terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La acești pacienți, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 și, respectiv, 8,3 mm Hg).

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la

administrare). Efectele maxime apar la 3-6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mm Hg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferența dintre efectul înaintea dozei următoare și efectul maxim al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare și efectul maxim, măsurate cu un manșon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% și 76% pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, respectiv Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim și sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiții de siguranță și eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienții care nu sunt suficient controlați terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1-2 săptămâni de tratament și este maxim la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menținut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidențiat nici pentru irbesartan și nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Răspunsul la Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu depinde de vârstă și sex. Ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul este administrat în asociere cu doze mici de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienților de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienților de alte rase.

Într-un studiu cu durată de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice ≥ 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg și crescute treptat dozele sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani și numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienți au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie și afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanți.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienți a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci și șapte la sută (47,2%) dintre pacienții tratați cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie ($p = 0,0005$). În fiecare grup de tratament, media valorilor inițiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă și de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan ($p < 0,0001$).

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de

tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Irbesartanul și hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală și nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60-80%, iar a hidroclorotiazidei de 50-80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă apare după 1,5-2 ore pentru irbesartan și după 1-2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție al irbesartanului este de 53-93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatică, iar volumul aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartanul are o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 și 600 mg. S-a observat o creștere mai puțin lineară a absorbției orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157-176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se obțin după 3 zile de la începutul unui tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC și C_{max} ale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecții vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 și 15 ore.

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare și oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidențiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil. Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doză orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică și se excretă prin laptele matern.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creștere de până la 21 de ore a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficiență hepatică: la pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă: toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om. Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecință directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuță *Macacus*;
- scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Nu s-a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potențialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Irbesartan: nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile nonclinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Studiile cu irbesartan efectuate la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă: cu toate că în câteva modele experimentale s-au găsit dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen, experiența îndelungată cu hidroclorotiazidă la om nu a demonstrat nicio asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Amidon pregelatinizat

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Oxizi roșu și galben de fer

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3350

Oxizi roșu și negru de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate; card cu 1 blister din PVC/PVDC/Aluminiu a 14 comprimate filmate.

Cutie cu 28 comprimate filmate; card cu 2 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 56 comprimate filmate; card cu 4 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 84 comprimate filmate; card cu 6 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 98 comprimate filmate, card cu 7 blistere din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate, card cu 7 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu a câte 8 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

{BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/369/023-028

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Ianuarie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Chinoi Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Ungaria

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Atunci când nu este o altă recomandare, ciclul RPAS al Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este aliniat cu cel al produsului de referință KARVEZIDE.

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență există și este funcțional, așa cum este descris în versiunea 3.0 prezentată în modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, înainte ca medicamentul să fie pus pe piață și atât timp cât medicamentul este comercializat.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții: conține și lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cale orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții: conține și lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cale orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții: conține și lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimate
84 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cale orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții: conține și lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimate
84 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cale orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții: conține și lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimate
84 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cale orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Cum să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Nu luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului și rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau cu concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (sub 18 ani).

Aveți grijă deosebită când utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**, sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale sau insulină).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii sau pentru tratamentul artritei.

Folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu alimente și băuturi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Luați întotdeauna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza uzuală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este de unul sau două comprimate o dată pe zi. De obicei, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii nu trebuie să folosească Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au fost:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 100)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Frecvența acestor reacții nu este cunoscută. Aceste reacții adverse sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului.

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, de asemenea a fost raportată durere toracică.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei, administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spunați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazidă. Fiecare comprimat de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat, oxid roșu și galben de fer (E172).

Cum arată Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și conținutul ambalajului

Comprimatele de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sunt de culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2775 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

Producătorul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Marea Britanie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungaria

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franța

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Cum să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Nu luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului și rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau cu concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (sub 18 ani).

Aveți grijă deosebită când utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**, sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale sau insulină).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii sau pentru tratamentul artritei.

Folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu alimente și băuturi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Luați întotdeauna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza uzuală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii nu trebuie să folosească Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au fost:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 100)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Frecvența acestor reacții nu este cunoscută. Aceste reacții adverse sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului.

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, de asemenea a fost raportată durere toracică.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei, administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spunați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazidă. Fiecare comprimat de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat, oxid roșu și galben de fer (E172).

Cum arată Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și conținutul ambalajului

Comprimatele de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sunt de culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2776 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

Producătorul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Marea Britanie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungaria

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franța

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Cum să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Nu luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului și rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau cu concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (sub 18 ani).

Aveți grijă deosebită când utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**, sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare** cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale sau insulină).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii sau pentru tratamentul artritei.

Folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu alimente și băuturi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Luați întotdeauna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza uzuală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este de unul sau două comprimate o dată pe zi. De obicei, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii nu trebuie să folosească Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au fost:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 100)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Frecvența acestor reacții nu este cunoscută. Aceste reacții adverse sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului.

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, de asemenea a fost raportată durere toracică.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei, administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spunați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazidă. Fiecare comprimat filmat de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, oxizi roșu și galben de fer, ceară carnauba.

Cum arată Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sunt culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2875 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56, 84 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

Producătorul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Marea Britanie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungaria

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franța

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Cum să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Nu luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului și rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau cu concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (sub 18 ani).

Aveți grijă deosebită când utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**, sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare** cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale sau insulină).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii sau pentru tratamentul artritei.

Folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu alimente și băuturi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Luați întotdeauna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza uzuală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii nu trebuie să folosească Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au fost:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 100)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Frecvența acestor reacții nu este cunoscută. Aceste reacții adverse sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului.

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, de asemenea a fost raportată durere toracică.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei, administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazidă. Fiecare comprimat filmat de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, oxizi roșu și galben de fer, ceară carnauba.

Cum arată Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sunt culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2876 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56, 84 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

Producătorul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Marea Britanie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungaria

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franța

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Cum să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Nu luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului și rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau cu concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (sub 18 ani).

Aveți grijă deosebită când utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**, sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare** cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale sau insulină).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii sau pentru tratamentul artritei.

Folosirea Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu alimente și băuturi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Luați întotdeauna Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza uzuală de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mod de administrare

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii nu trebuie să folosească Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au fost:

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 100)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Frecvența acestor reacții nu este cunoscută. Aceste reacții adverse sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului.

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, de asemenea a fost raportată durere toracică.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei, administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazidă. Fiecare comprimat filmat de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3350, oxizi roșu, galben și negru de fer, amidon pregelatinizat, ceară carnauba.

Cum arată Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sunt roz, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2788 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56, 84 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH - Marea Britanie

Producătorul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Marea Britanie

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Ungaria

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Franța

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat