

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov:

Ena tableta vsebuje 26,65 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2775.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri

katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki: pri starostnikih odmerka zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni treba prilagajati.

Otroci in mladostniki: zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Diabetikom je treba po potrebi prilagoditi odmerek insulina ali peroralnih antidiabetikov. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavi hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloriemija, alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogostejše pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljenost dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšanega intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonisti angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja

preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmerke antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nestteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesterooidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerke zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerke kalcija po potrebi prilagoditi.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Tiazidi prehajajo skozi posteljico in v umbilikalni obtok. Povzročijo lahko zmanjšano perfuzijo placent, elektrolitske motnje pri plodu in mogoče tudi druge reakcije, ki se pojavljajo pri odraslih. Poročali so o primerih neonatalne trombocitopenije in fetalne ali neonatalne zlatenice pri nosečnicah, ki so jemale tiazide. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Že pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na te sposobnosti. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je 898 bolnikov s hipertenzijo prejemalo različne odmerke (od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartana/hidroklorotiazida).

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila*

<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana:	glavobol

<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	navzea/bruhanje driska dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti: Neznana:	motnje uriniranja okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni: Neznana:	otekanje udov artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida
* Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so bila prejeta spontana poročila, je označena kot "Neznana".		

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne zdravilne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne zdravilne učinkovine zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
---	----------	------------------------

Tabela 3: Neželeni učinki (neodvisno od zdravila), o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana:	vrtočlavlava, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna

		nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezigovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana:	oslabelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana:	depresija, motnje spanja

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je zelo koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavi hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavi izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali povdane srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije, oznaka ATC: C09DA04

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulantni ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Učinkovitost in varnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmere sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno zdravilno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek

v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoencima CYP3A4 je zanemarljiv. Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ¹⁴C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara: pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid: potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali. Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita)
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izraženo.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokada z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan: dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri

podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid: na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi. Hkrati pa tudi izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh niso potrdile povezanosti med tem zdravilom in pogostejšim pojavom neoplazem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
predgelirani koruzni škrob
rdeči in rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami; 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle z 28 tabletami; 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle s 56 tabletami; 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle z 98 tabletami; 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle s 56 x 1 tableto; 7 pretisnih omotov z 8 x 1 tableto, vsaka v perforiranem enoodmernem pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/369/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov:

Ena tableta vsebuje 65,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2776.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri

katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki: pri starostnikih odmerka zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni treba prilagajati.

Otroci in mladostniki: zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Diabetikom je treba po potrebi prilagoditi odmerek insulina ali peroralnih antidiabetikov. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavi hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloriemija, alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogostejše pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljenost dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšanega intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonisti angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja

preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmere zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmere kalcija po potrebi prilagoditi.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Tiazidi prehajajo skozi posteljico in v umbilikalni obtok. Povzročijo lahko zmanjšano perfuzijo placent, elektrolitske motnje pri plodu in mogoče tudi druge reakcije, ki se pojavljajo pri odraslih. Poročali so o primerih neonatalne trombocitopenije in fetalne ali neonatalne zlatenice pri nosečnicah, ki so jemale tiazide. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Že pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na te sposobnosti. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je 898 bolnikov s hipertenzijo prejemalo različne odmerke (od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartana/hidroklorotiazida).

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila*

<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana:	glavobol

<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	navzea/bruhanje driska dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti: Neznana:	motnje uriniranja okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni: Neznana:	otekanje udov artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida
* Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so bila prejeta spontana poročila, je označena kot "Neznana".		

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne zdravilne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne zdravilne učinkovine zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
---	----------	------------------------

Tabela 3: Neželeni učinki (neodvisno od zdravila), o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana:	vrtočlavlava, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna

		nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezigovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana:	oslabelelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana:	depresija, motnje spanja

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je zelo koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavi hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavi izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali povdane srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije, oznaka ATC: C09DA04

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulantni ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Učinkovitost in varnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmere sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno zdravilno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek

v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoencima CYP3A4 je zanemarljiv. Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara: pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid: potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali. Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita)
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izraženo.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokada z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan: dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri

podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid: na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi. Hkrati pa tudi izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh niso potrdile povezanosti med tem zdravilom in pogostejšim pojavom neoplazem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
predgelirani koruzni škrob
rdeči in rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami; 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle z 28 tabletami; 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle s 56 tabletami; 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle z 98 tabletami; 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.

Škatle s 56 x 1 tableto; 7 pretisnih omotov z 8 x 1 tableto, vsaka v perforiranem enoodmernem pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/369/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 38,5 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so Breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2875.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri

katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki: pri starostnikih odmerka zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni treba prilagajati.

Otroci in mladostniki: zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Diabetikom je treba po potrebi prilagoditi odmerek insulina ali peroralnih antidiabetikov. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavi hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloriemija, alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogostejše pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljenost dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšanega intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonisti angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja

preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nestteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesterooidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmere zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmere kalcija po potrebi prilagoditi.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Tiazidi prehajajo skozi posteljico in v umbilikalni obtok. Povzročijo lahko zmanjšano perfuzijo placent, elektrolitske motnje pri plodu in mogoče tudi druge reakcije, ki se pojavljajo pri odraslih. Poročali so o primerih neonatalne trombocitopenije in fetalne ali neonatalne zlatenice pri nosečnicah, ki so jemale tiazide. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Že pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na te sposobnosti. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je 898 bolnikov s hipertenzijo prejemalo različne odmerke (od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartana/hidroklorotiazida).

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila*

<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana:	glavobol

<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	navzea/bruhanje driska dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti: Neznana:	motnje uriniranja okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni: Neznana:	otekanje udov artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida
* Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so bila prejeta spontana poročila, je označena kot "Neznana".		

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne zdravilne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne zdravilne učinkovine zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
---	----------	------------------------

Tabela 3: Neželeni učinki (neodvisno od zdravila), o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana:	vrtočlavlava, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna

		nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezigovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana:	oslabelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana:	depresija, motnje spanja

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je zelo koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavi hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavi izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali povdane srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije, oznaka ATC: C09DA04

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulantni ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Učinkovitost in varnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmere sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno zdravilno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek

v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoencima CYP3A4 je zanemarljiv. Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara: pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom $< 20 \text{ ml/min}$ se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid: potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali. Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita)
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izraženo.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokada z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan: dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana ($\geq 250 \text{ mg/kg/dan}$ pri podganah in $\geq 100 \text{ mg/kg/dan}$ pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana ($\geq 500 \text{ mg/kg/dan}$) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri

podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid: na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi. Hkrati pa tudi izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh niso potrdile povezanosti med tem zdravilom in pogostejšim pojavom neoplazem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

Hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid

makrogol 3000

Rdeči in rumeni železov oksid

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami; 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami; 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami; 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami; 6 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami; 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto; 7 pretisnih omotov z 8 x 1 filmsko obloženo tableto, vsaka v perforiranem enodmernem pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/369/011-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 89,5 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so Breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2876.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri

katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki: pri starostnikih odmerka zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni treba prilagajati.

Otroci in mladostniki: zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Diabetikom je treba po potrebi prilagoditi odmerek insulina ali peroralnih antidiabetikov. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavi hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloriemija, alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogostejše pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljenost dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšanega intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonisti angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja

preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmere zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmere kalcija po potrebi prilagoditi.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Tiazidi prehajajo skozi posteljico in v umbilikalni obtok. Povzročijo lahko zmanjšano perfuzijo placent, elektrolitske motnje pri plodu in mogoče tudi druge reakcije, ki se pojavljajo pri odraslih. Poročali so o primerih neonatalne trombocitopenije in fetalne ali neonatalne zlatenice pri nosečnicah, ki so jemale tiazide. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Že pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na te sposobnosti. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je 898 bolnikov s hipertenzijo prejemalo različne odmerke (od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartana/hidroklorotiazida).

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila*

<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana:	glavobol

<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	navzea/bruhanje driska dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti: Neznana:	motnje uriniranja okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni: Neznana:	otekanje udov artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida
* Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so bila prejeta spontana poročila, je označena kot "Neznana".		

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne zdravilne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne zdravilne učinkovine zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
---	----------	------------------------

Tabela 3: Neželeni učinki (neodvisno od zdravila), o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana:	vertiglavica, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna

		nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezoepitela), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana:	oslabelelost, mišični krči
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana:	depresija, motnje spanja

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je zelo koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali povdane srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije, oznaka ATC: C09DA04

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulantni ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Učinkovitost in varnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmere sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno zdravilno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek

v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoencima CYP3A4 je zanemarljiv. Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ¹⁴C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara: pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid: potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali. Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita)
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izraženo.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokada z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan: dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri

podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid: na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi. Hkrati pa tudi izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh niso potrdile povezanosti med tem zdravilom in pogostejšim pojavom neoplazem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

Hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid

makrogol 3000

Rdeči in rumeni železov oksid

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami; 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami; 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami; 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami; 6 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami; 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto; 7 pretisnih omotov z 8 x 1 filmsko obloženo tableto, vsaka v perforiranem enodmernem pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/369/017-022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 53,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so Rožnate barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2788.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri

katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara: zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki: pri starostnikih odmerka zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni treba prilagajati.

Otroci in mladostniki: zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1) ali druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Diabetikom je treba po potrebi prilagoditi odmerek insulina ali peroralnih antidiabetikov. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavi hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloriemija, alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogostejše pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljenost dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšanega intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonisti angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja

preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmere zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmere kalcija po potrebi prilagoditi.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Tiazidi prehajajo skozi posteljico in v umbilikalni obtok. Povzročijo lahko zmanjšano perfuzijo placent, elektrolitske motnje pri plodu in mogoče tudi druge reakcije, ki se pojavljajo pri odraslih. Poročali so o primerih neonatalne trombocitopenije in fetalne ali neonatalne zlatenice pri nosečnicah, ki so jemale tiazide. Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Že pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na te sposobnosti. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid:

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je 898 bolnikov s hipertenzijo prejemalo različne odmerke (od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg irbesartana/hidroklorotiazida).

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila*

<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana:	glavobol

<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti: Občasni: Neznana:	navzea/bruhanje driska dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti: Neznana:	motnje uriniranja okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni: Neznana:	otekanje udov artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida
* Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so bila prejeta spontana poročila, je označena kot "Neznana".		

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne zdravilne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne zdravilne učinkovine zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
---	----------	------------------------

Tabela 3: Neželeni učinki (neodvisno od zdravila), o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana:	vrtočlavlava, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana:	respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna

		nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezigovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana:	oslabelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana:	depresija, motnje spanja

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je zelo koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavi hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavi izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali povdane srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije, oznaka ATC: C09DA04

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulantni ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Učinkovitost in varnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmerek sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno zdravilno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek

v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoencima CYP3A4 je zanemarljiv. Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ¹⁴C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara: pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid: potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali. Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita)
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izraženo.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokada z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan: dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri

podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid: na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi. Hkrati pa tudi izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh niso potrdile povezanosti med tem zdravilom in pogostejšim pojavom neoplazem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

Predgelirani škrob

silicijev dioksid

magnezijev stearat

rdeči in rumeni železov oksid

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid

makrogol 3350

Rdeči in črni železov oksid

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami; 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami; 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami; 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami; 6 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami; 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.

Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto; 7 pretisnih omotov z 8 x 1 filmsko obloženo tableto, vsaka v perforiranem enodmernem pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/369/023-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

DODATEK II

- A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Cikel predajanja periodičnih poročil o varnosti zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, je vezan na referenčno zdravilo KARVEZIDE, dokler ni določeno drugače.

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 3.0, predstavljeni v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in da deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v uporabi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5 DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tableta:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tableta:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija dveh zdravilnih učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonist angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Zdravilni učinkovini v zdravilu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter** ali **ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami** ali **presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje** ali **nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati le pod strogim zdravniških nadzorom.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- nadomestke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki ali insulin)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin ali zdravila proti artritisu.

Jemanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uživate alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli. Možnost, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Običajni odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je ena ali dve tableti na dan. Zdravnik vam je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na tržišče

Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni

aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabelost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Zdravilni učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, hidratirani koloidni silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob, rdeči in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2775.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enoodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Velika Britanija

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Madžarska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francija

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija dveh zdravilnih učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Zdravilni učinkovini v zdravilu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter** ali **ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami ali presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati le pod strogim zdravniških nadzorom.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- nadomestke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki ali insulin)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin ali zdravila proti artritisu.

Jemanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uživate alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli. Možnost, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Običajni odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na tržišče

Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni

aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabelost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Zdravilni učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, hidratirani koloidni silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob, rdeči in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2776.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Velika Britanija

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Madžarska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francija

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija dveh zdravilnih učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonist angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Zdravilni učinkovini v zdravilu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter** ali **ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami ali presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati le pod strogim zdravniških nadzorom.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- nadomestke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki ali insulin)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin ali zdravila proti artritisu.

Jemanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uživate alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli. Možnost, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Običajni odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je ena ali dve tableti na dan. Zdravnik vam je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na tržišče

Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni

aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabelost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Zdravilni učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Pomožne snovi so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000, rdeči in rumeni železov oksid, karnauba vosek.

Izgled zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2875.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

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

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

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija dveh zdravilnih učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonist angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Zdravilni učinkovini v zdravilu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter** ali **ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami ali presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati le pod strogim zdravniških nadzorom.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- nadomestke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki ali insulin)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin ali zdravila proti artritisu.

Jemanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uživate alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli. Možnost, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Običajni odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na tržišče

Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni

aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabelost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Zdravilni učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Pomožne snovi so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000, rdeči in rumeni železov oksid, karnauba vosek.

Izgled zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2876.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

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

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

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI 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
GYÓGYSZERKERESKEDELMI 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
GYÓGYSZERKERESKEDELMI 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinacija dveh zdravilnih učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Zdravilni učinkovini v zdravilu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter** ali **ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami** ali **presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje** ali **nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemati le pod strogim zdravniških nadzorom.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- nadomestke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki ali insulin)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin ali zdravila proti artritisu.

Jemanje zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS uživate alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli. Možnost, da bi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Običajni odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na tržišče

Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavi bolečine v prsnem košu.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni

aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabelost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Zdravilni učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.
- Pomožne snovi so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3350, rdeči, rumeni in črni železov oksid, predgelirani škrob, karnauba vosek.

Izgled zdravila Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rožnate barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2788.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

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

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

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI 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
GYÓGYSZERKERESKEDELMI 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
GYÓGYSZERKERESKEDELMI 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet